

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON (I)

Année 1977 - N° 244

LA SPLENECTOMIE
DANS LES "DYSIMMUNITES"
ET LES SYNDROMES INFLAMMATOIRES

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 13 juin 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

SERAIN Marie-France

née le 4 Juin 1951

à MODANE (73)



Editions L'HERMÈS
31 rue Pasteur 69007 LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554225_0010

Année 1977 - N° 244

**LA SPLENECTOMIE
DANS LES "DYSIMMUNITES"
ET LES SYNDROMES INFLAMMATOIRES**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 13 juin 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

SERAIN Marie-France

née le 4 Juin 1951

à MODANE (73)



LA SPLENECTOMIE
DANS LES "DYSIMMUNITES"
ET LES SYNDROMES INFLAMMATOIRES



THÈSE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 13 juin 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

SERAIN Marie-France

née le 4 juin 1951

à MODANE (73)



Édition L'HARMES
31 rue Pasteur 69007 LYON

U N I V E R S I T E C L A U D E - B E R N A R D

=====

Président de l'Université - Professeur GERMAIN D.

Premier Vice-Président - Professeur ELBAZ E.

XXXXXX

Secrétaire Général - M. RAMBAUD J.

XXXXXX

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE ET LEUR DIRECTEUR.

ALEXIS CARREL - Professeur R. MORNEX

GRANGE-BLANCHE - Docteur SALLE B. (Maître de Conférences Agrégé)

LYON-NORD - Docteur NEIDHARDT J.P. (Maître de Conférences Agrégé)

SUD-OUEST - Professeur NORMAND J.

BIOLOGIE HUMAINE - DOCTEUR REVILLARD (Maître de Conférences Agrégé)

TECHNIQUES DE REAPDAPTATION - Docteur MORGON A. (Maître de Conférences Agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Professeur BIZOLLON C.A.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Docteur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. MILLON A.

MATHEMATIQUES - Professeur COMBET E.

PHYSIQUE - Professeur DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Professeur HUET J.

SCIENCES DE LA NATURE - Professeur GINET R.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Mle le Professeur WORBE Jeanne-Françoise

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 1 - Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n° 2 - Professeur GALLET - Directeur ENSAM

OBSERVATOIRE - M. MONNET Guy - Astronome Adjoint

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Professeur GUSAKOW M.

U.E.R. DE MECANIQUE - Professeur COMTE-BELLIOT Geneviève.

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

de l'U.E.R. ALEXIS CARREL

1er Cycle -

Anatomie - M. le Professeur BOUCHET Alain

Biologie - M. le Professeur GIROD Christian

Chimie-Biochimie - M. le Professeur COLOBERT Louis

M. le Docteur NOFRE Claude, Maître de Conférences Agrégé

Histologie-Embryologie-Cytogénétique - M. le Professeur GIROD Christian

Mathématiques-Statistiques - M. le Professeur SITE Jean

Physiologie - M. le Docteur PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé

M. le Docteur SCHMITT Michel, Maître de Conférences Agrégé

Physique-Biophysique - M. le Professeur BERGER Michel

Psychologie-Médicale - M. le Professeur GUYOTAT Jean

Sciences Sociales et Economie Médicale - M. le Professeur ROCHE Louis

2ème Cycle -

Anatomie Pathologique - M. le Professeur TOMMASI Michel

M. le Docteur LOIRE Robert, Maître de Conférences
Agrégé

Bactériologie - M. le Professeur FLEURETTE Jean

Cardiologie - M. le Professeur FROMENT Roger

M. le Professeur GONIN André

Chirurgie Cardiaque - M. le Professeur MARET Gilbert

Chirurgie Digestive - M. le Professeur FRANCILLON Jacques

Chirurgie Générale - M. le Professeur LIARAS Henri

M. le Professeur DESCOTES Jacques

M. le Docteur SPAY Georges, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie Infantile - M. le Docteur DAUDET Maurice, Maître de Conférences
Agrégé

Chirurgie Osseuse-Orthopédique - M. le Professeur de MOURGUES Georges

M. le Docteur COMTET Jacques, Maître de
Conférences Agrégé

.../...

Dermatologie - M. le Docteur PERROT, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie - M. le Docteur BERTHEZENE François, Maître de Conférences Agrégé

Gastro-Entérologie - M. le Professeur BEL André

Génétique Générale - M. le Docteur HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé

Gynécologie - M. le Professeur ROCHET Yves

M. le Docteur BREMOND Alain, Maître de Conférences Agrégé

Hémobiologie - M. le Professeur MOREL Pierre

Hygiène - M. le Docteur MONIER Jean-Claude, Maître de Conférences Agrégé

Maladies Infectieuses - M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val de Grâce

Maladies du Sang - M. le Professeur REVOL Louis

Médecine Expérimentale - M. le Professeur MORNEX René

Médecine Légale - M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du Travail - M. le Professeur BOURRET Jacques

M. le Docteur EYSSETTE

Néphrologie - M. le Professeur FRANCOIS Bernard

Neuro-Chirurgie - M. le Professeur MANSUY Louis

M. le Docteur FISCHER Georges, Maître de Conférences Agrégé

Neurologie - M. le Professeur DEVIC Michel

Obstétrique - M. le Professeur GARNIER René

Ophtalmologie - M. le Docteur PAUPERT-RAVAULT, Maître de Conférences Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie - M. le Professeur MARTIN Henri

Parasitologie - Mlle le Docteur BATTESTI

Pédiatrie - M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie - M. le Docteur EVREUX, Maître de Conférences Agrégé

Pneumo-Phtisiologie - M. le Professeur TOURAINE Roger

M. le Docteur BERNARD JP , Maître de Conférences Agrégé

Psychologie - M. le Professeur GUYOTAT Jean

M. le Docteur MARIE-CARDINE , Maître de Conférences Agrégé

Radiologie - M. le Docteur BUFFARD, Maître de Conférences Agrégé

M. le Docteur CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie - M. le Docteur MEUNIER, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie Chirurgicale - M. le Docteur VIGNAI Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie Médicale - M. le Professeur VIALA Jean-Jacques

Stomatologie - M. le Professeur DUMAS Pierre

Urgence-Réanimation - M. le Professeur DELEUZE Raymond

Mme le Docteur ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé

Urologie - M. le Docteur DUBERNARD P.

COMPOSITION DU JURY

PREDIDENT : M. le Professeur REVOL

ASSESSEURS : M. le Professeur LEJEUNE

M. le Professeur VIALA

M. le Docteur VIGNAL

A notre Président de thèse :

Monsieur le Professeur REVOL qui, m'a proposé ce sujet et,
à l'aide de ses précieux conseils m'a grandement aidée à
sa réalisation.

A Monsieur le Professeur LEJEUNE

A Monsieur le Professeur VIALA

A Monsieur le Docteur VIGNAL, professeur agrégé chargé de conférences.

Je les remercie tous d'avoir bien voulu accepter de faire
partie de ce jury.

A mes parents,

A ma soeur,

A tous mes amis.

CHAPITRE I

LES FONCTIONS DE LA RATE

INTRODUCTION SUR LA SPLENECTOMIE DANS LES DYSIMMUNITES
ET LES SYNDROMES INFLAMMATOIRES
EXPOSÉ DE QUELQUES CAS PARTICULIERS

I GENERALITES SUR LA RATE, SES FONCTIONS, LES CONSEQUENCES DE LA SPLENECTOMIE

A) On définit souvent la rate comme un organe lymphoïde, placé sur le trajet de la circulation sanguine. En fait, les formations lymphoïdes sont surtout importantes dans la rate de l'enfant, elles régressent ensuite.

La première ébauche de la rate est une condensation de cellules mésenchymateuses dans le mésogastre, qui relie l'estomac à la paroi postérieure. A partir du 4^e-5^e mois, la rate du fœtus possède à la fois une activité lymphoïde et myéloïde. A la naissance, l'activité myéloïde a entièrement cessé.

La rate est un viscère volumineux, pesant environ 200 grammes, de couleur rouge foncé, comportant une capsule d'enveloppe et des travées ou septas incomplets, qui convergent vers le hile et divisent irrégulièrement l'organe, une pulpe splénique friable qui présente deux aspects : la pulpe rouge qui semble gorgée de sang, la pulpe blanche formant de petits îlots de moins de 1mm de diamètre (les corpuscules de Malpighi). (CZYBA & GIROD).

B) La formation du système immunitaire (DANIELI & Col.) : chez les mammifères, la formation des lymphocytes aurait lieu en plusieurs endroits :

1 - Tout d'abord dans les organes lymphoïdes primitifs (thymus, bourse et organes similaires), les lymphocytes proviennent soit de cellules souches de la moëlle, soit de cellules épithéliales indifférenciées de même structure.

2 - Puis, dans les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions...), les lymphocytes dérivent de colonies provenant du thymus (ou de la bourse) mais, peuvent provenir aussi de la transformation directe de cellules mésenchymateuses réticulaires autochtones, toujours sous contrôle d'un facteur thymique.

La rate ne joue pas de rôle actif dans la formation du système immunitaire et, comme les autres organes lymphoïdes est colonisée "passivement" par les lymphocytes provenant du thymus. Mais, il semble aussi possible que les lymphocytes de la rate, en dehors d'une infiltration et d'une prolifération des petits lymphocytes d'origine thymique

en circulation, dérivent de cellules mésenchymateuses et réticulaires présentes "in situ", une telle transformation survenant toujours sous contrôle de ce facteur "lymphocyte stimulating" provenant du thymus (ACKERMANN cité par DANIELI).

C) Les fonctions de la rate : nous en citerons trois essentiellement.

1 - Le rôle de la rate dans la circulation : la rate est un organe riche en lymphocytes (comme les ganglions, le thymus, la moëlle osseuse) mais, elle est aussi un organe de réserve (DANIELI & Col., NICOLA & Col.). Chez l'adulte, la réserve de sang dans la rate est de quelques dizaines de ml mais, elle peut augmenter énormément en cas de splénomégalie, constituant un des principaux facteurs de "l'anémie par dilution" (NICOLA & Col.). La rate joue un rôle très important dans la circulation des lymphocytes qui sont drainés à partir de la rate, des ganglions, de la moëlle osseuse, du thymus etc... passent par le canal thoracique, avant de retourner dans ces organes (DANIELI & Col.).

2 - Le rôle de la rate dans le système immunitaire : la rate est un organe mixte, contenant des structures lymphoïdes à la fois du système thymo-dépendant (lymphocytes T) et du système bourse-dépendant (lymphocytes B).

- L'activité phagocytaire : les éléments phagocytaires se situent essentiellement dans les sinus marginaux, en étroit contact avec les structures lymphoïdes; à ce niveau, a lieu l'interaction entre petits lymphocytes et macrophages, à l'origine de la réponse immunitaire primaire, par transfert, semble-t-il, aux cellules lymphoïdes de fragments antigéniques conjugués à l'ARN des macrophages.

- L'activité anticorps : la rate est le siège d'une activité de synthèse des anticorps et, apparaît comme l'organe le plus important dans lequel les deux fonctions (phagocytaire et anticorps) sont associées.

. le taux d'anticorps est plus élevé dans le sang splénique et, plus élevé dans la veine que dans l'artère (BENHAMOU & Al.).

. des fragments de tissu splénique cultivés in vitro, peuvent produire des anticorps (DRESSER & WORTIS 1965).

. chez l'animal d'expérience comme chez l'homme, splénectomisés, l'injection d'un antigène par voie veineuse n'entraîne pas d'élévation significative du taux d'anticorps (HUMPHREY & WHITE).

. il existe une diminution de la production des anticorps avec modification de leur titre après irradiation splénique, dépression non constatée en cas d'irradiation du reste du corps, la rate étant protégée.

. l'activité anticorps de la rate est très importante, en effet : une unité de poids de tissu splénique produit plus d'anticorps qu'une unité de poids d'un quelconque autre tissu (DANIELI & Col.).

. si un antigène est introduit par voie intra-veineuse, la rate répond en premier en produisant des anticorps, si l'antigène est introduit localement, la réponse immunitaire provient en premier des ganglions régionaux.

. la thymectomie chez l'animal nouveau-né entraîne une diminution de la production des anticorps par la rate. Les organes primitifs (thymus, bourse) constituent, sans aucun doute, le point central du système immunitaire, système qui reste privé de contrôle s'ils sont détruits. Selon KALPAKTSOGLU & Al. (1967), la seule splénectomie chez les souris nouveau-nées entraîne une inhibition de la réponse immunitaire. Les cellules "à mémoire", que nous trouvons dans le thymus et la moëlle osseuse ne semblent pas être les "indigènes" de ces organes mais, proviennent de la rate qui, par une sorte de migration et de recirculation peuple thymus et moëlle osseuse d'éléments affectés à la production des anticorps et de cellules "à mémoire" (CHAPERON & Al. 1968).

- L'immunité cellulaire : les lymphocytes T de la rate migrent dans les tissus où l'antigène est présent, provoquant les altérations histologiques typiques avec infiltration de cellules mononucléées, hyperhémie des tissus...

Dans ces réactions, mal connues encore, il semble :

. que la réaction des lymphocytes T, porteurs d'anticorps sessiles, avec l'antigène constitue le premier événement.

. les lymphocytes ne représentent qu'un petit pourcentage des cellules présentes au niveau de la réaction.

. la rencontre lymphocytes-antigène entraîne la libération de nombreux médiateurs chimiques capables d'augmenter la perméabilité capillaire, d'induire par chimiotactisme l'afflux de cellules mononucléées d'activer leurs fonctions macrophagiques, de provoquer la prolifération de lymphocytes non sensibilisés.

La réaction greffe-hôte chez l'animal transplanté, se traduit macroscopiquement par une splénomégalie avec présence de *nodules blancs* dans la rate. Il apparaît donc que l'immunité cellulaire est thymo-dépendante et, les lymphocytes de la rate sont capables de l'exprimer bien plus encore que ceux du thymus.

- Modifications histologiques : après stimulation antigénique, la pulpe rouge de la rate apparaît congestive. Au niveau de la pulpe blanche, l'élément le plus important est représenté par une diminution marquée du nombre des petits lymphocytes à la périphérie des follicules, qui sont constitués d'éléments cellulaires de gros volume, polyédriques, le noyau de ces cellules étant pâle, mal structuré, contenant de nombreux nucléoles, le cytoplasme est basophile (contenant de grandes quantités de RNA). Les limites entre follicules et pulpe rouge sont confuses : diminution irrégulière du nombre des lymphocytes, accumulation de néo-cellules au noyau clair, de polynucléaires et de débris cellulaires (SUNDERMANN & Al. 1969).

Il existe une hyperplasie des éléments du système réticulo-endothélial qui se traduit par la prolifération de ces cellules dans la paroi des sinus, cette augmentation du nombre des cellules réticulo-histiocytaires capables de phagocytose, s'explique par la prolifération de l'antigène, ce qui permet la mise en route de la réponse immunitaire.

Puis, l'information passe des macrophages aux éléments immuno-compétents et, dans la rate apparaissent les immunoblastes (ces grosses cellules basophiles à noyau clair situées à la périphérie des follicules) qui représentent le stade de l'activité lymphocytaire, c'est à dire le stade vraiment actif de la lignée lymphocytaire (réponse immunitaire secondaire). Ces éléments entraînent un "turn-over" intense de l'ARN et peuvent se transformer en histiocytes, monocytes, plasmocytes. On constate ainsi une augmentation importante de volume des centres clairs des follicules dans les centres germinatifs souvent volumineux (immunoblastes, macrophages qui phagocytent les détritux et résidus nucléaires, multiplication des cellules germinatives...).

Ces modifications histologiques de la rate, après injection d'un antigène par voie veineuse, se succèdent dans le temps :

. après un jour, apparaissent les premiers immunoblastes dans la pulpe blanche tout d'abord puis, dans la pulpe rouge.

. après deux-trois jours, il existe de très nombreux immunoblastes et, déjà quelques plasmocytes.

. après cinq jours, les centres germinatifs des follicules sont très grands (du 3^e au 9^e jour).

Ceci correspond essentiellement à la réponse primaire.

. seulement sept jours après stimulation antigénique, la réponse primaire commence à s'éteindre, les gaines lymphatiques périartériolaires reprennent leur aspect normal. La normalisation des centres clairs demande beaucoup plus de temps.

Ainsi donc, les cellules qui produisent les anticorps dans la rate se situent surtout à la périphérie des follicules, zone la plus externe du follicule où l'antigène est en grande quantité. Ces "lymphocytes activités" que l'on obtient in vitro par stimulation des petits lymphocytes par la phytohémagglutinine, ressemblent en tout point aux immunoblastes qui apparaissent dans la rate de l'animal de laboratoire après stimulation antigénique (DANIELI & Col.).

3 - Le rôle hématolytique de la rate : la rate, comme la moëlle osseuse, joue un rôle dans la destruction des globules rouges vieilliss ou pathologiques (anomalie de forme ou de fonction ou, globules rouges altérés par des facteurs étrangers, au plus immunologiques). Le taux élevé de sang filtré, les caractères du passage et du séjour, le contact prolongé et intime du sang avec les éléments réticulo-endothéliaux, justifient cette fonction. Un semblable effet se développe sur les plaquettes et les granulocytes (NICOLA & Col. 1974).

D) Les conséquences de la splénectomie :

Durant ces cinquante dernières années, la splénectomie a joué un rôle de plus en plus important dans le traitement de beaucoup de maladies hématologiques. Toutefois, ce procédé thérapeutique est fondé sur la constatation empirique des résultats favorables, puisque dans beaucoup de maladies hématologiques, le rôle joué par la rate n'est pas clarifié : il nous suffit de citer les cas de la splénectomie dans le syndrome de Felty (Cf. chapitre s'y rapportant), dans le purpura thrombopénique idiopathique, dans les anémies hémolytiques etc... (NICOLA & Col.).

La splénectomie entraîne une série de modifications cliniques et hématologiques, dépendant de la maladie pour laquelle l'intervention a été indiquée, en relation également avec le rôle qu'est censé jouer la rate dans la genèse de cette maladie.

Ces modifications sont :

1 - Sanguines :

- En ce qui concerne les globules rouges, il n'y a pas de modification de leur nombre, ni de la masse hématique. On peut observer une augmentation de la résistance globulaires aux solutions salines et, dans la circulation apparaissent des éléments jeunes, comportant des résidus nucléaires, des corps de Jolly et, des réticulocytes. Ces modifications sont transitoires le plus souvent.

- En ce qui concerne les globules blancs : il existe une augmentation de leur nombre quelques heures après l'intervention, persistant quelques semaines, rarement plusieurs années. Ces modifications concernent surtout les polynucléaires neutrophiles.

- Les modifications les plus importantes concernent les plaquettes : quelques heures après l'intervention, on observe une élévation de leur nombre qui atteint son maximum en trois à douze jours (les chiffres atteignent rarement un million par mm³). A partir de la fin de la deuxième semaine, les chiffres plaquettaires diminuent pour se stabiliser à des valeurs normales en un mois environ (NICOLA & Col.). A côté de ces "thrombocytoses réactionnelles", non exceptionnelles sont les vraies thrombopénies post-splénectomie durables, décrites jusqu'alors seulement chez l'adulte (MALLARME par exemple en 1973).

2 - Modifications de la fonction réticulo-endothéliale :

INTROZZI a démontré chez l'animal de laboratoire, que l'ablation de la rate provoque une exaltation de l'activité phagocytaire des cellules de Küpfer et des cellules endothéliales des capillaires intra-lobulaires hépatiques, qui s'hypertrophient. Après splénectomie, la moëlle osseuse qui, chez l'homme possède physiologiquement une fonction hématolytique, se substitue à la rate : des études expérimentales récentes, ont démontré chez le rat une exaltation des processus d'érythrophagocytose à partir des "nursing-cells" des îlots érythroblastiques de la moëlle osseuse (MARTON 1971).

3 - Modifications de la réponse immunitaire :

Chez les enfants, très jeunes surtout, il est démontré depuis de nombreuses années que la splénectomie augmente l'incidence des infections sévères, parfois fatales, en particulier méningites, endocardites et péricardites aiguës, le germe en cause étant en général un pneumocoque (ERIKSON & Al. 1968).

La susceptibilité particulière envers ces germes, semble due pour ELLIS & SMITH (1966) au fait que la rate agit sur deux fronts, dans la défense contre le diplocoque : d'une part en produisant rapidement des anticorps contre les microorganismes en circulation dans le courant sanguin, d'autre part en phagocytant les microorganismes sensibilisés et "préparés à la phagocytose". Il semble en fait, que la rate soit l'organe qui intervient le plus dans le refoulement (c'est à dire la phagocytose) des microorganismes sensibilisés par de minimes quantités d'anticorps.

Quelle que soit la valeur exacte des différents facteurs qui interviennent, la relation existant entre splénectomie et infections chez les enfants, est caractérisée par les éléments suivants :

- Septicémies et méningites sont plus fréquentes chez les enfants splénectomisés que chez les enfants normaux.

- 80% des infections sévères que l'on peut observer chez les enfants splénectomisés, surviennent dans les deux ans qui suivent l'intervention.

- Les infections chez les enfants splénectomisés possèdent quelques caractères propres :

- . une évolution rapide, souvent mortelle.

- . une tendance à la récurrence.

- Les germes en cause sont essentiellement des pneumocoques et des *Hémophilus influenzae* (CROSBY 1972), alors que les virus interviennent rarement (NICOLA & Col.).

- Dans les quelques rares cas d'absence congénitale de la rate, on a observé les mêmes types d'infection (DANIELI & Col.).

Enfin, il faut signaler qu'après splénectomie, on constate une certaine modification de l'hypersensibilité retardée et de l'immunité cellulaire : il est très probable que la splénectomie peut influencer le processus de rejet proposé par MATHE, cependant ses effets ne sont pas ceux que l'on espérait (cité par DANIELI & Col.).

II NOS OBSERVATIONS

Mlle GAL... Gaétane, née en avril 1954 (E bis 25.609) :

A) Avant splénectomie :

1 - Hospitalisation le 30.9.74 pour leucopénie et thrombopénie :

- Antécédents :

. originaire de Sicile.

. opérée d'urgence le 19.1.74 par le

Dr Vuillard pour pelvipéritonite : salpingectomie droite et annexectomie gauche. Depuis l'intervention, se plaint d'une "mauvaise circulation" au niveau des membres inférieurs avec, avant ses règles du 24.2.74, l'apparition d'oedèmes des chevilles et de purpura. A repris son travail le 24.4.74.

- Clinique : il y a quinze jours, a consulté son médecin pour "syndrome grippal" (température à 38-39°), rhume, bronchite avec, de plus douleurs articulaires et musculaires.

Le 9.9.74, a présenté une pleurésie traitée par Ampicilline. L'apparition de pétéchies et d'hématomes fait pratiquer des examens de sang qui montrent :

N.F.: G.R. = 4 000 000 Hb = 11,1g

G.B. = 1 900 P.N. = 26%, P.E. = 10%, P.B. = 2%, L = 53%, M = 9%

V.S.: 62 mm la première heure.

A l'examen : bon état général, en dépit de l'asthénie dont elle se plaint discrète cyanose des téguments

ni foie, ni rate, ni adénopathies perceptibles

pas de purpura

malformation congénitale des pupilles : la pupille droite étant à 10 heures, la pupille gauche à 6 heures.

auscultation normale

T.A. = 13/8

léger oedème des chevilles

test de la Ventouse positif.

- Examens paracliniques :

N.F. 27.9.74 : G.R. = 3 880 000 Hb = 10,5g V.M.C. = 80 μ 3

G.B. = 2 900 P.N. = 6%, P.E. = 3%, P.B. = 5%, L = 27%,

M = 9% (/50 éléments)

plaquettes = 25 000

1.10.74 : G.R. = 4 250 000 Hb = 11,4g
G.B. = 2 700 P.N. = 11%, P.E. = 4%, L = 17%, M = 18%
(/50 éléments)
plaquettes = 65 000

Myélogramme 24.9.74 : moëlle très riche, hypermégacaryocytaire et hypergranuleuse. Les polynucléaires sont abondants mais, moins que les métamyélocytes. La lignée érythroblastique est normale.

Bilan d'hémolyse 1.10.74 : tous les test effectués sont normaux (réticulocytes à 4 000, hématokrite = 34%, test de Coombs négatif).

26.9.74 et 1.10.74 : absence d'anticorps antiplaquettes.

26.9.74 : anticorps entilymphocytes = absence d'anticorps cytotoxiques.

En somme : leuconeutropénie avec hypoplaquettose; on éliminerait une hémopathie et on s'orienterait volontiers vers une origine toxique par phénomène immunoallergique, d'autant que la malade a reçu durant son intervention au début de l'année de nombreux médicaments, pouvant jouer le rôle d'haptène. A noter de plus une anomalie des dermatoglyphes.

2 - Poursuite du bilan :

3.10.74 : test à l'adrénaline normal = pool circulant et pool marginal en équilibre.

fenêtre cutanée : mobilisation des polynucléaires aux tissus, retardée et très faible. La migration est constituée en majeure partie par des monocytes.

test à l'hydrocortisone : absence de réponse, donc de release des polynucléaires par la moëlle.

N.F. des 15 et 18.10.74 : la thrombopénie s'accroît, une anémie apparaît :

N.F. 15.10 : G.R. = 3 740 000 Hb = 9,7g V.M.C. = 79 μ 3
G.B. = 2 400 P.N. = 13%, P.E. = 4%, P.B. = 1%
L = 24%, M = 8% (/50 éléments)

plaquettes = 4 000

N.F. 18.10 : G.R. = 4 220 000 Hb = 9,7g
G.B. = 3 600 P.N. = 34%, P.E. = 10%, L = 49%, M = 7%
plaquettes = 11 000

21.10.74 : biopsie de moëlle = aspect de moëlle riche, évoquant par priorité un hypersplénisme et, plus accessoirement une anomalie qualitative médullaire.

3 - 12.11.74 : la malade est toujours asthénique, anorexique. Se plaint de douleurs dans les jambes, surtout pré-tibiales. L'examen clinique est négatif.

N.F. : amélioration le 5.11.74 : G.R. = 3 790 000 Hb = 9,5g V.M.C. = 78 μ 3
G.B. = 4 000 P.N. = 26%, P.E. = 5%
P.B. = 2%, L = 47%, M = 20%
plaquettes = 40 000

mais, le 12.11.74 : diminution des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles, G.R. = 4 160 000 Hb = 9,7g V.M.C. = 77 μ 3
G.B. = 3 300 P.N. = 17%

plaquettes = 14 000

4.11.74 : étude du chimiotactisme des polynucléaires : test des cellules = ni absence, ni diminution de réponse des polynucléaires à un stimulus normal, en présence de ses propres substances plasmatiques,

aussi bien qu'en présence de substances plasmatiques provenant d'un pool de témoins normaux.

4 - 14.11.74 : la malade est toujours asthénique. A la scintigraphie splénique, la rate est un peu grosse sur le profil. Ponction de rate : hyperplasie lymphoïde en partie stimulée. Petite réaction granuleuse (polynucléaires neutrophiles, quelques rares éosinophiles) et quelques monocytes, ainsi que des zones épithélioïdes.

5 - 19.12.74 : a présenté un épisode fébrile transitoire guéri spontanément.

N.F. : anémie, thrombopénie, leuconeutropénie persistantes :

N.F. 11.12.74 : G.R. = 3 400 000 Hb = 8,4g V.M.C. = $76\mu^3$

G.B. = 1 700 P.N. = 7%, P.E. = 3%, P.B. = 2%, L = 19%,
M = 14%, 2 métamyélocytes (/50 éléments).

plaquettes = 19 000

10.12.74 : cinétique des plaquettes marquées au Chrome 51 : thrombopénie par destruction importante des plaquettes circulantes avec séquestration splénique.

En somme : tout le bilan réalisé oriente vers une leuconeutropénie avec thrombopénie d'origine périphérique, probablement d'origine immunologique (immuns complexes), au cours d'une maladie auto-immune encore imprécise (il ne paraît pas s'agir d'un L.E.D.), expliquant par ailleurs l'anémie hypochrome. Dans ce contexte, le traitement logique est une corticothérapie mais, avant rechercher l'existence d'auto-anticorps (anti-thyroïde, antinucléaires...).

6 - 21.1.75 : les anticorps antinucléaires demandés le 12.12.74 sont négatifs, ainsi que ceux du 14.1.75. Après quinze jours avec 60 mg de Solupred par jour, effet spectaculaire : normalisation des plaquettes et des globules blancs, ébauche de normalisation des globules rouges.

N.F. 7.1.75 : G.R. = 3 600 000 Hb = 8,3g, V.M.C. $76\mu^3$

G.B. = 2 600 P.N. = 9%, P.E. = 7%

plaquettes = 17 000

N.F. 21.1.75 : G.R. = 4 030 000 Hb = 9,6g, V.M.C. = $74\mu^3$

G.B. = 7 600 P.N. = 50%, L = 35%, M = 15%

plaquettes = 140 000

13.1.75 : anticorps anti-lymphocytes = présence d'anticorps cytotoxiques à 14/18.

V.S. = 8%. A l'examen = pas de rate palpable.

7 - 18.2.75 : se plaint de crampes douloureuses dans les doigts : traitement de Calcium. Les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes ont chuté le 4.2.75, pour remonter ce jour avec l'adjonction de Synacthène à raison de un Synacthène retard par semaine.

N.F. 4.2.75 : G.R. = 4 600 000 Hb = 9,4g

G.B. = 4 600 P.N. = 0, P.E. = 4%, L = 39%, M = 6%
(/50 éléments)

plaquettes = 18 000

Il faudra certainement en arriver à la splénectomie, qui doit être efficace (Cf. épreuve isotopique). A noter : rate non perçue à l'examen, scintigraphie splénique du 4.2.75 normale.

Autres examens : fer sérique du 23.1.75 = 39 γ

Latex négatif à 1/10

Waller-Rose négatif à 1/4

anticorps antiplaquettes négatifs le 28.1.75

On constitue pour l'instant : Solupred (8 comprimés par jour) et Synacthène retard (Une injection par semaine).

8 - 25.2.75 (Pr Revol) : en raison de l'efficacité incomplète et passagère de la corticothérapie sur la cytopénie, présentée par cette malade, on prend la décision de splénectomie. Arrêt du Solupred la veille de l'intervention et, poursuite du Synacthène retard (2 par jour) avec adjonction de Calciparine.

B) Splénectomie le 3.3.75 : laparotomie médiane sous-ombilicale. Les adhérences du grand épiploon à la partie supérieure de la médiane sous-ombilicale sont partiellement libérées par la mise en place du champ de bordure. La rate est légèrement augmentée de volume. Splénectomie en deux plans, sans inconvénient. Foie, vésicule : R.A.S. Paroi en un plan. Redon dans l'hypochondre gauche.

C) Anatomie-pathologique : la pièce de splénectomie montre en histologie, une architecture splénique banale avec pulpe rouge assez congestive, pulpe blanche lymphoïde développée avec *quelques centres clairs* : il s'agit donc d'une rate en fonction immunitaire excessive (Pr Revol).

D) Après splénectomie :

1 - 10.3.75 un fait curieux est que la formule sanguine du 1.3.75 (avant splénectomie) montrait des globules blancs à 6 000 avec des poly. neutrophiles à 73% et des plaquettes à 180 000. Les suites opératoires furent simples mais, hier et aujourd'hui poussées fébriles à 38,5° avec douleur au niveau de l'hypochondre gauche.

N.F. du 10.3.75 : G.R. = 4 410 000 Hb = 11,4g V.M.C. = 79 μ^3

G.B. = 15 400 P.N. = 89%, L = 5%, M = 6%

plaquettes = 23 000

2 - 17.3.75 : la poussée fébrile était liée à un accident de paroi et a disparu avec un bon traitement général et l'évacuation locale du pus. Arrêt du Synacthène car excellent examen de sang.

N.F. 12.3.75 : G.B. = 7 400 P.N. = 78%

plaquettes = 48 000

N.F. 14.3.75 : G.R. = 4 460 000 Hb = 11,2g

G.B. = 12 200 P.N. = 75%, P.E. = 1%

plaquettes = 130 000

N.F. du 16.3.75 : G.R. = 4 000 000 Hb = 10,2g

G.B. = 10 000 P.N. = 81%, P.E. = 2%

plaquettes = 510 000

Bilan de coagulation du 11.3.75 : prothrombine = 76%

fibrinogène = 4,20g%.

thrombélastogramme : coagulabilité

normale.

3 - 25.3.75 : a eu un peu de température le 19.3.75 : traitement cinq jours par Totapen. Va bien ce jour, plus de fièvre mais, peu d'appétit depuis l'arrêt des corticoïdes. Examen négatif et radiographie pulmonaire normale.

N.F. : G.B. = 7 700 P.N. = 74%

plaquettes = 375 000

G.R. = 4 420 000 Hb = 11,2g

4 - 22.5.75 : se plaint de quelques tiraillements dans la région splénique. Appétit toujours médiocre mais, va bien sinon. Examens clinique et radiologique négatifs.

Electrophorèse des protéines : protéines totales = 73g par litre tracé normal

fer sérique = 75 γ

N.F. parfaite : G.R. = 4 240 000 Hb = 11,3g V.M.C. = 89 μ^3

G.B. = 8 200 P.N. = 44%, P.E. = 4%, P.B. = 1%

L = 43%, M = 8%

plaquettes = 340 000

5 - 6.11.75 : va bien, bon appétit. Examens clinique et radiologique négatifs.

N.F. : G.R. = 4 310 000 Hb = 12,9g

G.B. = 10 200 P.N. = 60%, P.E. = 5%

plaquettes = 320 000

6 - 19.11.76 : depuis mai 1976, présente des épisodes infectieux à répétition avec, en particulier phlegmon de l'amygdale. Il y a quelques jours, à la suite d'un nouvel épisode infectieux, découverte d'une baisse importante des globules blancs, surtout des polynucléaires. Examen négatif ce jour, à part l'existence d'une petite bartholinite gauche.

N.F. 11.6.76 : G.R. = 3 900 000

G.B. = 4 800 P.N. = 35%

plaquettes = 150 000

N.F. 18.11.76 : G.R. = 3 900 000

G.B. = 5 600 P.N. = 5%, P.E. = 1%

plaquettes = 90 000

N.F. 19.11.76 : G.R. = 4 210 000 Hb = 12g

G.B. = 5 900 P.N. = 11%, P.E. = 6%, P.B. = 6%

plaquettes = 42 000

Myélogramme 19.11.76 : moëlle très riche, bien granuleuse, sans anomalies évidentes de maturation. Très nombreux mégacaryocytes.

Traitement : Solupred (60 mg par jour) puis, 40 mg par jour + Tétracycline (8 comprimés par jour).

7 - 26.11.76 : amélioration nette de l'état hématologique :

N.F. 22.11.76 : G.R. = 4 170 000 Hb = 12,2g

G.B. = 7 500 P.N. = 15%

plaquettes = 115 000

N.F. 26.11.76 : G.R. = 3 870 000 Hb = 11,1g

G.B. = 10 500 P.N. = 34%

plaquettes = 105 000

Mauvaise tolérance du Solupred et de la Tétracycline. On diminue le Solupred à 30 mg par jour durant huit jours et, on poursuit Tétracycline (4 comprimés par jour) durant trois jours.

8 - 24.12.76 : se plaint de céphalées intenses avec impression de tête serrée dans un étau. Va bien sur le plan hématologique. Le Solupred a été arrêté il y a 10 jours, après baisse à 4 comprimés par jour une semaine puis, à 2 comprimés une semaine.

N.F. 3.12.76 : G.R. = 3 890 000 Hb = 11,5g

G.B. = 9 100 P.N. = 60%

plaquettes = 650 000

N.F. 24.12.76 : G.R. = 4 260 000 Hb = 12,3g

G.B. = 5 700 P.N. = 32%, P.E. = 7%, P.B. = 1%

plaquettes = 320 000

On adressera la malade au Dr Colin à l'Antiquaille, pour test de sensibilisation microbienne (en particulier streptocoque et staphylocoque).

Résumé : Mlle Ga... Gaétane, âgée de 20 ans, est hospitalisée fin septembre 1974 pour leucopénie et thrombopénie découvertes il y a trois semaines. L'examen est pauvre : léger oedème des chevilles, signe de la ventouse positif.

Le bilan met en évidence une pancytopénie avec surtout atteinte des lignées blanche et plaquettaire (G.B. = 2 900 avec 6% de P.N., plaquettes = 25 000, G.R. = 3 880 000 avec Hb = 10,5g). Le myélogramme révèle une moëlle très riche. Le reste du bilan est normal : absence d'anticorps antiplaquettes et antilymphocytes, test de Coombs négatif.

Le diagnostic s'oriente vers une origine toxique par phénomène immuno-allergique, la malade ayant reçu de nombreux médicaments au début de l'année 1974, à la suite d'une salpyngectomie droite + annexectomie gauche, pour pelvipéritonite.

La thrombopénie s'accentue (plaquettes = 4 000), l'anémie apparaît plus marquée (Hb = 9,7g), la moëlle osseuse reste riche sur la biopsie de moëlle. La patiente se sent toujours asthénique, anorexique, se plaignant de douleurs dans les jambes.

Une scintigraphie splénique de novembre 74 révèle une légère hypertrophie de la rate. La ponction montre une hyperplasie lymphoïde en partie stimulée avec quelques zones épithélioïdes... Aux épreuves isotopiques, il existe une séquestration splénique.

On conclue à une pancytopénie, probablement d'origine immunologique, quoi que les anticorps, en particulier antinucléaires, soient négatifs. Le traitement corticoïde entraîne une normalisation des chiffres des plaquettes et des globules blancs en quinze jours mais, l'effet n'est que transitoire.

La splénectomie est réalisée le 3 mars 1975. L'histologie de la rate révèle une pulpe rouge assez congestive et, surtout une pulpe blanche développée avec quelques centres clairs.

Après l'intervention, une leucocytose avec polynucléose apparaissent immédiatement (G.B. = 15 400 avec 89% de P.N.), les plaquettes s'élèvent progressivement (510 000 le 16.3.75). La patiente s'améliore peu à peu.

Mais, à partir de mai 1976, elle présente des épisodes infectieux récurrents, les globules blancs diminuent (4 800 en juin 76), ainsi que les plaquettes (42 000 en novembre 76). La moëlle reste riche au myélogramme. Reprise de la corticothérapie avec excellent résultat hématologique.

En décembre 76, la corticothérapie est arrêtée, la malade va bien, sa formule sanguine est bonne (Hb = 12,3g, G.B. = 5 700 avec P.N. = 37%, plaquettes = 320 000).

Mr BR... Jean, né en 1923, (E bis 23.868) :

A) Avant splénectomie :

1 - Hospitalisation le 10.11.71 pour anémie à
1 660 000.

En 1970, a présenté un essoufflement inhabituel, avec aggravation progressive : malaises de type lipothymique. De plus, émission d'urines colorées en rouge. Il n'y a pas d'albuminurie.

- Examen clinique : pâleur importante
pas de rate, ni de ganglions
perçus.

- Examens paracliniques :

. N.F. :

9.11.71 : G.R. = 1 660 000 Hb = 6,8g
G.B. = 5 200 P.N. = 82%, P.E. = 1%, L = 12%, M = 5%
hématocrite = 24%

10.11.71 : G.R. = 1 770 000 Hb = 5,6g
réticulocytes = 580 000
G.B. = 4 500 P.N. = 74%
plaquettes = 122 000
présence de deux cellules de Türk

15.11.71 : G.R. = 2 400 000 Hb = 8g
G.B. = 8 700 P.N. = 82%
plaquettes = 253 000
réticulocytes = 288 000

. bilan d'hémolyse :

10.11.71 : bilirubinémie totale = 25 mg par litre, avec 20 mg de bilirubine libre

réticulocytes = 150 000

test de Coombs direct :

avec un réactif antigamme (antigamma/G) : positif +++

avec un réactif anti-nongamma (absorbé sur gammaG) :

positif +++

avec un réactif antigammaM : positif ++

avec un réactif antiC' : positif ++

isoagglutination des hématies papainées à 37°C : positive.

En somme : tableau d'anémie hémolytique à auto-anticorps mixtes;
l'existence d'une isoagglutination des hématies papainées a motivé la
recherche d'allo-anticorps irréguliers associés.

. immunoélectrophorèse du 17.11.71 :
présence d'une gammaM globuline monoclonale.

. cellules L.E. le 12.11.71 négatives
ainsi que les anticorps antinucléaires.

. bilan de coagulation : 12.11.71 :
thrombélastogramme : coagulabilité normale.

Il s'agit d'une anémie importante découverte le 9.11.71 avec réaction
de Coombs positive : il s'agit donc d'une anémie hémolytique acquise,
mais ce tableau clinique survenu progressivement cadre mal avec une
anémie hémolytique à auto-anticorps chauds, peut-être d'origine virale.

. myélogramme du 12.11.71 : moëlle riche, existence de quelques îlots lymphoïdes avec petite plasmocytose : ce qui cadre bien avec une histoire en partie immunologique.

Sous corticothérapie, remontée notable des globules rouges (Cf. N.F. du 15.11.71).

2 - Clinique et biologie, fin 1971 - 1973 :

- 22.11.71 : dix jours de corticothérapie (120 mg par jour de Solumédrol) sans transfusions entraînent une augmentation régulière des globules rouges.

N.F. : G.R. = 3 190 000 Hb = 8,8g

réticulocytes = 187 000

plaquettes = 240 000

On diminue le Solumédrol à 100 mg par jour.

- 29.11.71 : excellent état général et amélioration lente sur le plan hématologique.

N.F. : G.R. = 3 210 000 Hb = 11g

réticulocytes = 80 000

plaquettes = 192 000

Les corticoïdes sont diminués à 80 mg par jour et, l'on ajoute Chloraminophène (deux par jour), étant donné l'aspect un peu lympho-prolifératif de la moëlle.

25.11.71 : protéinurie de Bence-Jones de type Lambda.

24.11.71 : immunoélectrophorèse des protéines : la protéine anormale est une gammaM de type lambda.

Epreuves isotopiques aux hématies marquées au Chrome 51 (15.11.71) : hémolyse peu intense avec séquestration splénique franche. L'importance de la baisse de volume globulaire ferait discuter une insuffisance érythropoïétique associée (à moins qu'on soit en présence d'une hémolyse en voie de disparition).

- 30.12.71 : 60 mg par jour de corticoïdes depuis le 16.12. + deux Chloraminophène.

N.F. du 16.12. : G.R. = 3 620 000 Hb = 12g

G.B. = 3 500 P.N. = 70%, P.E. = 2%, L = 26%, M = 2%

plaquettes = 110 000

Toujours pas de rate palpable. Mr BR... a repris son activité.

31.12.71 : nouveau bilan d'hémolyse :

réticulocytes = 150 000

très nette fragilité globulaire, aussi bien osmotique que mécanique

test de Coombs trouvé de type non-gamma (antiC' seul).

- 9.3.72 : bon état général, activité normale.

Solumédrol : 40 mg/jour durant trois semaines et, depuis quinze jours alternance 40 mg - 20 mg + Chloraminophène : deux par jour.

Myélogramme : moëlle riche, pas de lymphocytose notable, plasmocytose = 3 - 4%, érythroblastose = 35 - 40%.

Persistance d'une gammaM monoclonale à l'immunoélectrophorèse.

- 8.6.72 : va bien.

N.F. du 13.4.72 : G.R. = 4 180 000 Hb = 13,2g

G.B. = 5 800 (P.N. = 78%)

plaquettes = 160 000

8.6.72 : plaquettes = 109 000.

15.3.72 : myélogramme avec étude en immunofluorescence : présence d'ilôts lymphocytaires. Petite diminution des cellules marquées par l'anti-Ig G, augmentation très marquée du marquage par l'antichaîne légère lambda (clone cellulaire producteur de la protéinurie de Bence-Jones lambda déjà trouvée).

Traitement : Solupred trois un jour sur deux durant un mois puis, deux un jour sur deux durant un mois et demie.

- 26.10.72 : état stationnaire.

N.F. : G.R. = 3 380 000 Hb = 11,2g

réticulocytes = 48 000

G.B. = 6 600 P.N. = 78%, P.E. = 5%, L = 13%, M = 4%.

plaquettes = 8 000

Le myélogramme est riche, pratiquement normal avec une lymphocytose très discrète, une plasmocytose discrète *sans* caractère dystrophique. Il est apparue une petite tuméfaction de la région parotidienne droite.

Donc, les globules rouges ont légèrement baissé mais, surtout les plaquettes ont chuté : origine immunologique, syndrome d'Evans?

Le Solupred diminué à deux comprimés tous les deux jours, est augmenté à quatre par jour, le Chloraminophène est baissé à un comprimé par jour.

25.8.72 : outre les auto-anticorps présents à l'état libre dans le sérum, il semble exister un allo-anticorps de spécificité anti-Kell.

24.8.72 : nouveau bilan d'hémolyse = réticulocytes à 12 000, persistance d'un test de Coombs positif de type gammaG + gammaM + C'.

- 7.12.72 : remontée des plaquettes à 180 000 et des globules rouges à 3 690 000 avec hémoglobine à 12 grammes.

Traitement : Solupred (trois par jour) + Chloraminophène (un par jour).

- 8.2.73 : depuis quelques jours, purpura et gingivorragies, purpura buccal, épistaxis, sans température.

N.F. : plaquettes = 10 000

Bilan d'hémolyse : réticulocytes = 17 000

persistance d'un revêtement globulaire par des auto-anticorps de type uniquement non-gamma globuliniques
présence d'anticorps irréguliers.

Arrêt du Chloraminophène. Depuis janvier 1973, Synacthène : un mg par semaine et, l'on ajoute Solumédrol 80 mg par jour.

- 22.3.73 : va bien.

plaquettes = 105 000 (à noter plaquettes = 6 000 le 22.2.73 avec Hb à 12,8g pour G.R. = 3 810 000).

Solumédrol = 40 mg par jour durant trois semaines, puis 40 mg tous les deux jours, alternés avec quatre Solupred tous les deux jours.

- 7.6.73 : bon état général.

N.F. : plaquettes = 10 000

G.R. = 4 100 000 Hb = 11g

G.B. = 5 500

Cinétique des plaquettes marquées au Chrome 51 du 4.6.73 : thrombopénie par destruction importante des plaquettes circulantes avec séquestration splénique.

10.5.73 myélogramme : moëlle riche, nette lymphoplasmocytose médullaire. Rate discutable à la palpation.

Indication de la splénectomie avec le diagnostic de maladie de Waldenström.

B) Splénectomie réalisée le 5.7.73 :

A noter la présence d'un auto-anticorps ou d'un allo-anticorps post-transfusionnel : anticorps anti-plaquette.

Splénectomie : la rate est augmentée de volume, cachée par l'épiploon très profond dans l'hypochondre gauche, pas adhérente.

C) Anatomie-pathologique :

La rate pèse 420 grammes et ne montre aucune anomalie extérieure. A la coupe, on observe simplement une hypertrophie des corpuscules lymphoïdes de Malpighi.

Histologie : deux fragments de la rate sont examinés, et montrent une pulpe avec corpuscules de Malpighi paraissent augmentés en nombre, sans véritable aspect hyperplasique. Il n'y a pas de centre clair lymphoblastique. La pulpe rouge est diffusément congestive.

En somme : aucune lésion caractéristique n'est identifiée.

D) Après splénectomie :

- 17.7.73

N.F. : G.R. = 3 730 000 Hb = 12g

G.B. = 10 500 P.N. = 76%, P.E. = 2%, P.B. = 1%

plaquettes = 255 000

- 9.8.73 : va bien depuis l'intervention, *sans aucun traitement*. Plaquettes = 368 000. 18.7.73 : bilan d'hémolyse *normal*.

Bilan de coagulation du 12.7.73 : prothrombine = 64%. V.S. = 60% avec persistance de la macroglobulinémie.

- 29.11.73 : va bien mais, au myélogramme : moëlle riche avec importante participation lymphoïde de répartition très irrégulière donc, reprise du Chloraminophène (deux par jour), quinze jours par mois.

N.F. : G.R. = 4 040 000 Hb = 13,6g (G.R. à 3 240 000 avec Hb à 10,2g le 8.11.73)

plaquettes = 240 000

Bilan d'hémolyse du 8.11.73 : réticulocytes = 4 000, persistance d'un revêtement globulaire très discret de type C'.

- 20.9.74 : depuis avril, il existe un petit ganglion prétragien droit dont la ponction avait montré un aspect lymphoïde monomorphe. Asthénie courant août 74 avec toux sèche sur laquelle Tétracycline, puis Pénicilline furent sans effet. A la radiographie pulmonaire, images en "lâcher de ballons" dans le champ gauche (confirmées par les tomographies).

N.F. : diminution progressive des globules rouges qui atteignent 1 920 000 avec Hémoglobine à 7,8g le 19.9.74. Les globules blancs sont à 11 100 avec 59% de P.N., 1% de P.E. et 1% de P.B., 4 promyélocytes, 3 myélocytes, 17% de lymphocytes, 15% de monocytes. Plaquettes = 550 000 (les plaquettes se maintiennent bien). Réticulocytes = 113 000. La V.S. est toujours élevée : 35 - 40%.

- 24.10.74 : va bien, les images pulmonaires ont nettement diminué avec la corticothérapie (Solumédrol 60 mg pendant trois semaines, 40 mg par jour actuellement). Le Chloraminophène est repris : deux par jour.

N.F. : les globules rouges augmentent (2 400 000 le 25.9.74), ce jour à 3 070 000, Hb = 11,5 grammes.

plaquettes = 207 000

G.B. = 5 100 P.N. = 67%

Myélogramme du 24.9.74 : étalement très pauvres... La majorité des éléments sont des noyaux lympho-réticulaires nus pour la plupart avec, parfois des éléments lymphoïdes sans signe de malignité.

23.9.74 biopsie de moëlle : localisation médullaire d'une hémopathie lympho-plasmocytaire caractéristique de la maladie de Waldenström.

Fer sérique 25.9.74 = 40 μ ; bilirubine = 23 mg/l (libre = 23 mg).

- 13.3.75 : les images pulmonaires ont disparu fin 1974 mais, toux de nouveau depuis le 15.2.75. A la radiographie pulmonaire : image rétro-cardiaque de la base gauche semblable à celle de septembre 74.

Tout le bilan réalisé fin 1974, à la recherche d'un néo primitif, s'est révélé négatif.

Sur le plan hématologique, la formule sanguine de novembre 1974 était excellente (G.R. = 4 000 000 Hb = 13,4g, G.B. = 8 000, plaquettes = 244 000) mais, depuis diminution des globules rouges à 3 500 000.

Traitement : Solumédrol augmenté de 20 à 40 mg tous les deux jours,

Chloraminophène : deux par jour, vingt jours par mois.

- 15.5.75 : fin avril, température à 38-39°, cédant avec antibiotiques et Médrol. Sur la radiographie pulmonaire, l'image de la base gauche qui avait diminué de volume, a réaugmenté, avec apparition d'une nouvelle image hilairale gauche.

N.F. correcte : G.R. = 3 170 000 Hb = 10,5g

G.B. = 12 100 P.N. = 80%

plaquettes = 305 000

Electrophorèse : constituant monoclonal en position gamma.

De plus, douleurs dorsales mais, les radiographies sont négatives.

Il est apparu un ganglion axillaire gauche de la taille d'une prune, que l'on ponctionne : aspect de prolifération lymphoïde maligne.

- 17.5.75 : tomographies pulmonaires : augmentation de la masse pulmonaire inférieure gauche avec image parabranchique probablement ganglionnaire. Avis du Dr Brun : histoire lymphosique et non épithéliale, indication de cobaltothérapie.

- 19.6.75 : cobalt (3 000 rads en tout), la radiographie pulmonaire est favorable mais, le malade souffre d'une violente douleur lombo-iliaque postérieure droite avec radiographie du bassin négative.

Il existe deux-trois petits ganglions (petites noix) carotidiennes et sus-claviculaires.

V.S. = 45%

Poursuite du Solumédrol : 40 mg par jour.

N.F. du 30.5.75 : G.R. = 2 940 000 Hb = 9,3g

G.B. = 6 100

plaquettes = 130 000.

- 25.6.75 : ne se sent pas bien, a présenté deux malaises. Souffre toujours de violentes douleurs lombo-iliaques postérieures droites.

N.F. 23.6.75 : G.R. = 2 570 000 Hb = 7,8g
G.B. = 4 300 P.N. = 88%, métamyélocytes = 2%
plaquettes = 141 000

24.6.75 : lymphographie radioactive avec contrôle 24 heures plus tard : assez bonne imprégnation des relais pelviens et lombaires, avec densité plus grande au niveau des relais iliaques droits; contrôle normal.

- 12.7.75 : décès du malade (température, purpura, douleurs très violentes...).

N.F. du 25.6.75 : G.R. = 2 350 000 Hb = 7g
G.B. = 3 600 P.N. = 82%, P.E. = 1%
plaquettes = 41 000.

Résumé : Mr BRO... Jean, 48 ans, est hospitalisé en novembre 1971 pour anémie à 1 660 000 (Hb = 6,8g). En 1970, ce malade avait présenté un tableau d'essoufflement inhabituel d'aggravation progressive, avec malaises de type lipothymique, émission d'urines "rouges".

A l'examen : pâleur très marquée.

Le bilan met en évidence une anémie hémolytique à auto-anticorps mixtes (réticulocytes à 288 000, bilirubine augmentée, test de Coombs direct positif). Le myélogramme est riche et montre l'existence de quelques îlots lymphoïdes avec petite plasmocytose, ce qui cadre bien avec *une histoire en partie immunologique*. Mais, l'immunoélectrophorèse des protéines sanguines révèle la présence d'une gammaM globuline monoclonale. La corticothérapie entraîne une élévation des globules rouges (3 190 000 avec Hb à 8,8g), l'état général du patient est bon. La protéine anormale est identifiée comme étant une gammaM globuline de type lambda.

Les plaquettes commencent à baisser (8 000 en octobre 1972), alors que les globules rouges se maintiennent (3 880 000 avec Hb à 11,2g). Le myélogramme reste riche, pratiquement normal. Le test de Coombs persiste positif de type gammaG' + gammaM + C'.

En juin 1973, les épreuves isotopiques révèlent une thrombopénie par destruction importante des plaquettes circulantes, avec séquestration splénique. La splénectomie est réalisée le 5 juillet 1973. L'histologie de la rate montre des corpuscules de Malpighi augmentés en nombre, pas de centre clair lymphoblastique, une pulpe rouge diffusément congestive.

En août 73, le patient va très bien, sans aucun traitement (Hb = 12g, plaquettes = 368 000, G.B. = 10 500 avec P.N. = 76%).

En novembre 73, le myélogramme montre une moëlle riche mais, avec une importante participation lymphoïde de répartition très irrégulière.

Le constituant monoclonal persiste. La corticothérapie est reprise.

En août 1974, la radiographie pulmonaire révèle des images en "lâcher de ballons" dans le champ gauche, les globules rouges baissent à 1 920 000 (Hb = 7,8g). En septembre 74, la biopsie de moëlle permet de conclure : maladie de Waldenström. Fin 1974, les images pulmonaires disparaissent avec seulement des corticoïdes mais, en mars 1975 apparition d'une image pulmonaire de la base gauche. Les globules rouges ont remonté (3 170 000, Hb à 10,5g). En mai 1975, apparition d'un ganglion axillaire gauche dont la ponction répond "aspect de prolifération lymphoïde maligne". L'image pulmonaire augmente de volume : on entreprend une cobaltothérapie. En juin 1975, le malade ne se sent pas bien, souffre beaucoup, ses globules rouges sont à 2 350 000, les plaquettes à 41 000. Il décède en juillet 1975.

Mr DA... Joao, né en 1944 (E bis 24.945) :

A) Avant splénectomie :

1 - Mr DA... a été hospitalisé le 3.12.74 pour splénomégalie, adénopathies multiples et lymphocytose sanguine.

- Antécédents :

. d'origine Portugaise, vit en France depuis 1969.

. de nombreuses angines depuis quelques années avec arthralgies.

- Clinique :

. depuis deux mois environ, il se plaint de brûlures gastriques avec pyrosis. Consulte son médecin qui, à l'examen découvre une grosse rate. Un premier bilan est réalisé en octobre 1974 à l'hôpital de Bourg-en-Bresse où, à la numération sanguine est mise en évidence une inversion de la formule leucocytaire (69% puis, 71% de lymphocytes) avec 7 000 globules blancs. Le myélogramme montre une moëlle de densité moyenne avec infiltration lymphocytaire à 40%, faite d'éléments mûrs et de quelques lymphoblastes, à côté d'éléments normaux avec plasmocytose à 5%.

. à l'examen : rate perçue à 4 T.D.D.

adénopathies multiples :

deux petits ganglions des creux axillaires (noisette), fermes, mobiles, apparus il y a deux - trois ans, non douloureux. Volumineuse adénopathie sous-maxillaire existant depuis deux mois, ferme et mobile. Petits ganglions sous-mentonniers, bilatéraux, depuis deux ans. Adénopathies cervicales, bilatérales depuis deux mois + un petit ganglion sous-occipital droit.

- Examens paracliniques :

. hématologiques :

N.F. du 3.12.74 : G.R. = 4 550 000 Hb = 11,6g, V.M.C. = 79 μ 3

G.B. = 7 000 P.N. = 21%, P.E. = 1%, P.B. = 1%

L = 71%, M = 6%

plaquettes = 104 000

Fer sérique = 35 γ le 3.12.74

Ponctions ganglionnaire : adénogramme pas très dense, constitué uniquement d'éléments lymphoïdes adultes.

Ponction de rate, 6.12.74 : ponction riche, hyperplasie lymphoïde au fond constitué de lymphocytes plutôt grands, au cytoplasme assez nettement basophile et au noyau souvent nucléolé. Quelques grandes cellules hyperbasophiles parfois en mitose, et parfois très fortement nucléolées. Petit granulome (P.N. - P.E.) et quelques plasmocytes. Assez nombreux macrophages et quelques cellules épithélioïdes.

Apposition de moëlle : apposition riche. Lignée granuleuse sensiblement normale. Lignée érythroblastique conservée. Contingent lymphoïde voisin de 30%, sans éléments malins, constitué de petits lymphocytes à chromatine un peu pâteuse et de quelques lymphoblastes. Petite plasmocytose.

Biopsie de moëlle : en histologie, la moëlle est assez riche, présentant une infiltration assez importante par des cellules lymphocytaires à disposition "nodulaire". Cet aspect correspond donc à une localisation médullaire probable d'une hémopathie lymphocytaire chronique au début de son envahissement médullaire.

. biologiques :

V.S. = 40%

Electrophorèse des protéines du 4.12.74 : légère augmentation des gamma-globulines à 23%.

Immunoélectrophorèse des protéines sanguines : légère augmentation des gamma M globulines.

Anticorps antinucléaires négatifs le 9.12.74; absence de cellules L.E. B.W. négatif le 4.12.74.

Sérogiagnostic de toxoplasmose : test de Lyse de Sabin et Feldman positif à 1/200, en immunofluorescence positif à 1/200.

Sérodiagnostic de paludisme positif par immunofluorescence à 1/20 le 9.12.74.

Cuti très positive : aurait reçu le B.C.G. il y a quatre ans!

. autres examens :

4.12.74 lymphographie simple : aspect nettement pathologique des ganglions pelviens et lomboaortiques des deux côtés : la structure est uniformément microlacunaire. Seuls les ganglions lomboaortiques sont hypertrophiés. L'aspect évoque la lymphose débutante.

9.12.74 scintigraphie splénique : importante splénomégalie présentant un pôle supérieur un peu hétérogène sur l'incidence postérieure.

Scintigraphie hépatique : foie normal.

En somme : au reçu des premiers résultats, on ne peut exclure le diagnostic de lymphose mais, l'âge du malade, la V.S. à 40% sans dysglobulinémie affirmée, la faible infiltration de sa moëlle (moins de 30% ici) et, surtout l'aspect du splénogramme d'un type stimulé avec cellule hyperbasophiles et épithélioïdes permettent de ne pas éliminer non plus un processus inflammatoire. La biopsie de moëlle est plutôt en faveur de la lymphose débutante à forme nodulaire. Du point de vue biologique, seul le sérodiagnostic de toxoplasmose est trouvé positif.

2 - Nouveau séjour le 2.4.75 :

A présenté un grippe il y a huit jours : touse encore.

Examen : rate perçue à plus de 4 T.D.D., saillant sous la peau de l'abdomen, non douloureuse. Foie perçu à 2 T.D.D. Adénopathies nombreuses (carotidiennes hautes droites et gauches, sous-mentonnières, une nucchale haute, axillaires, petites adénopathies inguinales bilatérales). Gorge : volumineuses amygdales, non rouges.

Examens paracliniques :

urée = 0,43 g/l le 3.4.75

immunoélectrophorèse des protéines sanguines le 4.4.74 : augmentation de l'ensemble des immunoglobulines.

Sérodiagnostic de toxoplasmose le 25.2.75 : test de lyse positif à 1/200, sérodiagnostic par immunfluorescence positif à 1/100.

Ponction de rate du 3.4.75 : hyperplasie lymphoïde au fond plutôt monomorphe avec des noyaux plutôt denses mais, souvent nucléolés, avec un cytoplasme régulièrement très basophile et de nombreuses cytoclasies. Nette plasmocytose avec quelques formes lymphoplasmocytaires. Assez nette polynucléose, éosinophiles et neutrophiles. Quelques macrophages ou cellules épithélioïdes avec quelques très rares images de cellules histiocytaires hyperbasophiles très fortement nucléolées. L'atteinte splénique toxoplasmique est plausible devant cette réaction. Le fond lymphocytaire est assez en faveur d'un syndrome lymphoprolifératif.

N.F. du 3.4.75 : G.R. = 4 060 000 Hb = 10g

G.B. = 8 400 P.N. = 28%, P.E. = 1%, L = 67%, M = 4%
plaquettes = 75 000 (sont en baisse).

Radiographie pulmonaire : opacité de la base gauche qui, sur les tomographies semble pleurale. 9.4.75, ponction pleurale blanche. Départ avec Rovamycine : deux comprimés par jour.

3 - Nouveau séjour le 17.4.75 :

Asthénie plus importante ces derniers jours. A l'examen : rate à 4 T.D.D. toujours, mêmes atteintes ganglionnaires avec, en plus adénopathies épitrochléennes et sous-maxillaires bilatérales. L'amygdale gauche est hypertrophiée et rouge. Poumons : matité de la base gauche, avec râles sous-crépitaux à l'auscultation.

Biopsie ganglionnaire cervicale gauche : adénite épithélioïde et giganto-cellulaire dont l'étiologie ne peut être précisée actuellement. La tuberculose est possible : une coloration de Ziehl a été effectuée : pas de bacilles de Koch, ni mycose avec la réaction au P.A.S.

18.4.75, lymphotoxicité du sérum = 10% (normale inférieure à 10%).

Il existe une diffusion de l'atteinte ganglionnaire, ce qui tendrait à confirmer la lymphose. L'image pleurale antérieure gauche persiste sur la radiographie pulmonaire. Départ avec un traitement d'épreuve de un mois comportant : Rovamycine : deux comprimés par jour.

Adiazine : trois comprimés par jour

Streptomycine I.M. : un gramme par jour, cinq jours
sur sept

INH - B6 : trois comprimés par jour.
après avis du Dr Brune.

4 - 15.5.75 :

Va mieux.

A l'examen : les adénopathies ont considérablement diminué de volume, il persiste la matité de la base gauche et l'image en scopie avec comblement du cul de sac gauche.

Examen des crachats : les cultures ont montré la présence de deux colonies de bacilles de Koch.

N.F. : G.R. = 4 630 000 Hb = 11,5g

G.B. = 8 500 P.N. = 30%, P.E. = 1%, L = 56%, M = 13%
plaquettes = 83 000

Traitement : Rimifon : trois comprimés par jour

Rifafine : deux gélules par jour

Myambutol : trois comprimés par jour.

5 - Mai-Novembre 1975 :

Se sent beaucoup mieux.

Examen : rate à 4-5 T.D.D., foie à 2 T.D.D. Nette diminution de volume des adénopathies. A la radiographie pulmonaire, il persiste l'opacité de la base gauche.

18.7.75 : cultures de crachats = stériles.

17.7.75 : électrophorèse des protéines sanguines = nette augmentation des gammaglobulines à 29%

urée = 0,52 g/l le 17.7.75.

N.F. 16.7.75 : G.B. = 8 000 dont P.N. = 20%, L = 77%, M = 3%
plaquettes = 85 000
4.9.75 : G.B. = 7 900 dont P.N. = 19%, P.E. = 1%, P.B. = 1%
L = 77%, M = 2%
19.11.75 : G.B. = 7 000 P.N. = 15%, P.L. = 78%, G.L. = 5%, M = 2%
plaquettes = 105 000

maintien des globules rouges à 4 550 000 - 4 830 000 avec hémoglobine à 11,5 grammes environ.

Le malade a bien poursuivi son traitement anti-bacillaire.

En somme : tuberculose diffuse avec discrètes atteintes pulmonaires, ganglionnaires et splénomégalie. L'association à une lymphose n'est pas exclue. Mais, au bout de six mois, les lésions restent stables.

6 - Nouveau séjour le 18.11.75 : depuis hier soir, le patient se plaint d'asthénie et de céphalées, il paraît fébrile mais, la température est à 36,5°, douleur à l'inspiration profonde le long du sternum à gauche.

Examen : adénopathies inchangées (stabilisées)

rate à un T.D.M. + deux doigts, la pointe inférieure se dirigeant vers l'ombilic

foie à 2 T.D.D.

matité de la base gauche.

Examens paracliniques :

- Hématologiques :

Bilan d'hémolyse : tous les tests effectués sont normaux.

Etude des lymphocytes du sang périphérique en immunofluorescence de membrane : il semble s'agir d'une prolifération monoclonale de lymphocytes B, donc d'un syndrome lymphoprolifératif de type L.L.C., plus que d'une réaction lymphoïde à une maladie infectieuse (le marquage avec les immun-sérums monospécifiques fait apparaître un contingent monoclonal de B lymphocytes, ayant sur leur membrane des Ig M à chaînes légères Kappa).

26.11.75, apposition de biopsie de moëlle : moëlle riche fortement dominée par 60 à 70% de cellules lymphoïdes assez rétractées, tableau très en faveur d'un syndrome lympho-prolifératif.

Biopsie de moëlle 25.11.75 : moëlle pathologique, remaniée par une infiltration de cellules lymphocytaires en îlots : il s'agit bien d'une hémopathie lymphoïde chronique envahissant la moëlle.

Ponction de rate 26.11.75 : hyperplasie lymphoïde assez monomorphe faite plutôt de grands lymphocytes avec quelques cellules stimulées et petites éosinophilie.

- Biologiques et bactériologiques :

Immunoélectrophorèse 20.11.75 : légère augmentation des gamma M globulines.

24.11.75 : pas de bacilles de Koch (ponction de rate, tubages gastriques, urines et crachats).

- Radiologiques :

L'image ronde apicale gauche a un peu régressé sur les toмоgraphies pulmonaires mais, persistance de l'image pleurale gauche.

En somme : il s'agit d'une L.L.C. (population monoclonale de lymphocytes B marqués avec gamma M Kappa). Poursuite du traitement anti-tuberculeux.

7 - Janvier-Mars 1976 :

Le malade se sent bien mais, la rate est à plus de un travers de main = on est partisan de la splénectomie. Sur la radiographie pulmonaire, l'image de la base gauche est inchangée.

Urée = 0,25 g/l le 18.12.75, 0,52 g/l le 3.3.76

N.F. 6.1.76 : G.R. = 4 330 000 Hb = 11,3g

G.B. = 10 500 P.N. = 24%, L = 75%, M = 1%

plaquettes = 120 000

B) Splénectomie réalisée le 5.3.76 :

Enorme rate macroscopique et saine, dépassant l'ombilic avec adhérences diaphragmatiques.

Foie d'allure normale : biopsie.

Pas d'adénopathies perceptibles.

Splénectomie en deux plans.

C) Anatomie-pathologique :

La rate pèse 1 345 grammes. Sa surface extérieure apparaît normale. Sur des coupes sériées, effectuées tous les centimètres, on observe une discrète augmentation de la taille de corpuscules de Malpighi, mais il n'existe aucune lésion localisée. On trouve une adénopathie au niveau du hile splénique :

Histologie :

. rate : augmentation de la taille de nombreux corpuscules de Malpighi, ainsi qu'une hypercellularité de la pulpe rouge, dues à une prolifération de cellules lymphocytaires adultes peu dystrophiques. Par contre, aucune lésion épithélioïde ou giganto-cellulaire, ni aucune zone de nécrose caséuse, en faveur d'une localisation splénique de la tuberculose. En conclusion : envahissement massif de la rate par la L.L.C. Il n'a été vu aucun signe de tuberculose.

. ganglion splénique : on observe certaines zones homogénéisées par une prolifération de lymphocytes adultes mais, il persiste également des zones étendues, d'architecture normale, au niveau desquelles les sinus apparaissent dilatés et oedémateux. Aucun signe en faveur d'une tuberculose.

. foie : envahissement hépatique par la L.L.C.

Ainsi, se trouve confirmé le diagnostic de lymphose.

D) Après splénectomie :

- 17.3.76 : Mr Da... revient de chirurgie, avec de bonnes suites post-opératoires. A noter seulement une urée élevée à 0,50 g/l mais, qui existait déjà en 1974. Il persiste l'image pulmonaire de la base gauche.

Biologie : 18.3.76 : électrophorèse des protéines sanguines = augmentation des α deux globulines à 12% et des gamma globulines à 19%.

Compte d'Addis : 1 100 hématies par mn

5 500 leucocytes par mn.

Urée le 18.3.76 = 0,28 g/l

Départ avec, pour traitement : Rifadine + INH - B6 + Myambutol.

- Avril-Novembre 1976 :

Le malade se sent bien, l'examen est normal. L'image de la base pulmonaire gauche a nettement diminué à la scopie. En juin 76, arrêt du traitement anti-tuberculeux. L'état hématologique est satisfaisant, quoi que les globules blancs augmentent lentement en nombre :

N.F. du 27.4.76 : G.R. = 5 100 000 Hb = 12,9g

G.B. = 13 800, P.N. = 20%, P.E. = 3%, P.B. = 3%

L = 70%, M = 4%

plaquettes = 400 000

N.F. du 15.6.76 : G.R. = 5 480 000 Hb = 14,6g

G.B. = 17 100, L = 83%, M = 2%

plaquettes = 265 000

N.F. du 9.11.76 : G.R. = 5 230 000 Hb = 14,8g

G.B. = 18 600, P.L. = 56%, G.L. = 2%, M = 1%

plaquettes = 205 000

V.S. = 22% le 15.6.76, 8% le 9.11.76.

Pas de traitement hématologique tant que les globules blancs ne sont pas supérieurs à 25-30 000.

Résumé : Mr DA... Joao, 30 ans, est hospitalisé en décembre 1974 pour splénomégalie, adénopathies multiples, lymphocytose sanguine découvertes deux mois auparavant.

A l'examen : rate à quatre travers de doigt, nombreuses adénopathies (axillaires, sous-maxillaires, cervicales...).

Le bilan révèle la présence d'éléments lymphoïdes adultes à la ponction ganglionnaire; à la ponction de rate, une hyperplasie lymphoïde avec quelques cellules épithélioïdes. La moëlle osseuse est riche avec contingent lymphoïde de 30% environ, sans éléments malins; la biopsie de moëlle conclue : probable hémopathie lymphocytaire chronique au début de son envahissement médullaire.

En somme : on ne peut exclure le diagnostic de lymphose mais, l'âge jeune du malade, l'absence de dysglobulinémie, l'aspect du splénogramme d'un type plutôt stimulé ne permettent pas d'éliminer un processus inflammatoire. Sur le plan biologique, seul le sérodiagnostic de toxoplasmose est trouvé positif.

L'atteinte ganglionnaire s'étend, ce qui tendrait à prouver la lymphose mais, en avril 1975 on découvre une opacité de la base pulmonaire gauche, d'origine probablement pleurale. On met en route un traitement anti-tuberculeux d'épreuve. Nouveau splénogramme où l'on répond : hyperplasie lymphoïde... nette plasmocytose, quelques macrophages ou cellules épithélioïdes; l'atteinte toxoplasmique est plausible.

Les cultures de crachats montrent la présence de bacilles de Koch. On poursuit donc le traitement anti-tuberculeux. Six mois plus tard, les lésions se stabilisent. (Quelques adénopathies qui, dans l'ensemble ont beaucoup diminué de volume, persistance d'une opacité de la base gauche sur la radiographie pulmonaire).

La rate augmente de volume et atteint plus de un travers de main en novembre 1975. Le tableau hématologique est très en faveur d'un syndrome lympho-prolifératif, confirmé par la biopsie de moëlle. A la ponction de rate, persiste un aspect un peu stimulé.

La splénectomie est réalisée le 5 mars 1976. A l'histologie de la rate : discrète augmentation de la taille des corpuscules Malpighi, envahissement massif par la L.L.C.

Le patient va bien, continue son traitement anti-tuberculeux. La numération sanguine de novembre 1976 est bonne (globules blancs à 18 600 avec 37% de neutrophiles, hémoglobine = 14,8g, plaquettes = 205 000). Aucun traitement "hématologique" pour l'instant.

III REVUE DE QUELQUES CAS SEMBLABLES DE LA LITTÉRATURE

A) Quelques cas d'anémies hémolytiques auto-immunes :

- HANSMANN (1962) :

Rapporte le cas d'une femme de 52 ans qui fut hospitalisée pour un tableau d'anémie hémolytique avec splénomégalie début 1947 (taux d'hémoglobine à 32%, G.R. = 1 500 000, réticulocytes = 600%, V.S. = 152 mm à la première heure). Plusieurs transfusions de sang furent réalisées mais, la patiente présenta une crise d'hémolyse. Le test de Coombs fut trouvé positif et, dans le sérum on mit en évidence des agglutinines. La malade fut splénectomisée trois semaines plus tard, sa formule sanguine se normalisa. L'histologie de la rate ne montra rien de particulier. Cinq ans plus tard, en 1953, la patiente présenta de nouveau un tableau d'anémie hémolytique sévère avec globules rouges à 1 920 000, hémoglobine à 35%, réticulocytes à 320%, V.S. à 150-155 mm, au cours d'une broncho-pneumonie. Un traitement par ACTH apporta une nette amélioration. Deux ans plus tard, à l'électrophorèse des protéines sanguines on nota des gammaglobulines augmentées, la V.S. demeurait élevée à 85/105. En 1956, le tableau sanguin était bon et, la malade subit une cholécystectomie pour lithiase. Fin 1961, un nouveau tableau d'hémolyse survint : taux d'hémoglobine à 60%, globules rouges à 3 100 000, réticulocytes à 150%, globules blancs à 14 000. La V.S. était à 117/134 mm, l'électrophorèse révéla un taux de gammaglobulines à 29%, le test de Coombs indirect était positif. Le Latex et la recherche de cellules L.E. furent trouvés négatifs. A l'examen, le foie était hypertrophié et, les fonctions hépatiques perturbées aux test. On conclua hépatopathie chronique. En juin 1962, la patiente allait bien, son taux d'hémoglobine était à 80%.

En somme : effet bénéfique de la splénectomie dans une anémie hémolytique auto-immune, maintenu quinze ans, en dépit de deux rechutes, la première en 1953 assez sévère, au cours d'une broncho-pneumonie, bien jugulée par un traitement par ACTH; la deuxième en 1961, plus légère, dans le cadre d'une hépatopathie chronique avec atteinte des fonctions hépatiques.

- DUCKETT (1963) :

Une splénectomie fut réalisée dans dix-neuf cas pour anémie hémolytique acquise avec moëlle osseuse normale ou hypercellulaire,

hypertrophie de la rate, test de Coombs positif (indiquant donc l'existence d'un facteur auto-immunitaire, comme le note l'auteur). Divers processus pathologiques étaient associés à l'anémie hémolytique : maladies cardiaques athéromateuses, hépatite, maladie de la vésicule biliaire, ulcère duodénal, infections bactériennes aiguës ou chroniques, affections virales, réactions médicamenteuses.

Plusieurs malades étaient sévèrement atteints quand la splénectomie fut réalisée, en dernier recours après traitement corticoïde et transfusions de sang, sans amélioration du processus hémolytique.

Quatre patients moururent de l'intervention : deux pendant, un, quatre jours après, un autre, dix jours plus tard. Les résultats furent excellents chez cinq sujets, cependant un mourut trois mois après la splénectomie d'une lésion cardiaque congestive. Les quatre autres vivaient encore de un à cinq ans après l'intervention. Les résultats furent bons chez cinq autres : un mourut trois mois après d'une maladie cardiaque, un autre un an plus tard d'une maladie hépatique, les trois autres vivaient de un an et huit mois à cinq ans et dix mois après. Deux malades s'améliorèrent peu : cependant, un vivait toujours un an et neuf mois après, avec corticothérapie et transfusions sanguines; le deuxième mourut d'une hépatite un mois après l'intervention. Trois patients furent perdus de vue de un à six mois après la splénectomie.

- NICOLA & Col. (1974) :

La splénectomie dans les anémies hémolytiques auto-immunes représente un excellent moyen thérapeutique, à utiliser dans les cas ne répondant pas au traitement corticoïde ou dans les rechutes. Les érythrocytes recouverts d'anticorps incomplets (γG) sont éloignés de la circulation par la rate. Les anticorps agglutinants et hémolysants (γM) supposent une élimination des cellules lésées par le système réticulo-endothélial et, le foie est probablement le principal responsable de l'hématolyse dans ce cas.

Un travail expérimental intéressant a été réalisé en 1973 par ATKINSON & Col. : ces auteurs ont démontré la véracité des faits développés ci-dessus. Les études de l'effet des corticoïdes et de la splénectomie sur la clearance et la destruction des globules rouges, chez les animaux immunisés, ont montré que les corticoïdes augmentent la survie des érythrocytes sensibilisés, soit par des gamma G, soit par des gamma M, réduisant la séquestration de la part du système réticulo-endothélial. La splénectomie entraîne une élévation du temps de circulation des cellules recouvertes d'anticorps de type gamma G.

Autrement dit, la splénectomie ne devrait être utilisée que dans un pourcentage des cas : sa valeur, sur la base des différents cas connus, est évaluée à 50% (CROSBY 1972).

NICOLA & Col. rapportent deux cas : nous citerons le premier : un enfant de onze mois subit une splénectomie avec effet spectaculaire, la crise d'hémolyse cessant et l'état hématologique s'améliorant. Pour les auteurs, la décision de splénectomie ne fut pas tant prise en raison de l'intervention de l'organe dans les processus de séquestration et d'érythrolyse, mais surtout car la rate était considérée comme un organe producteur d'anticorps anti-érythrocytes.

- DAMESHEK & ELLIS (1975) :

Les anémies hémolytiques à anticorps chauds ont un certain intérêt en ce qui concerne la splénectomie. Le traitement, dans un

premier temps, dépend du type d'anémie hémolytique en cause, idiopathique ou secondaire. Si l'anémie hémolytique est secondaire (Cf. notre deuxième observation), le traitement est plus délicat, le pronostic dépendant de la maladie sous-jacente. En général, la première thérapeutique à utiliser est les corticoïdes. Quand la corticothérapie n'apporte aucune amélioration, la splénectomie doit être discutée, les meilleurs résultats étant obtenus dans les anémies hémolytiques auto-immunes avec anticorps chauds (avec des titres bas), test de Coombs direct (et non indirect) positif, en l'absence d'agglutinines froides et d'anticorps fixant le complément, avec hypertrophie splénique (les épreuves isotopiques au Chrome 51 révélant l'existence d'une séquestration sélective à ce niveau). La troisième thérapeutique est les immunosuppresseurs : DAMESHEK & SCHWARTZ pensent qu'ils doivent être utilisés après inefficacité des corticoïdes et de la splénectomie.

B) Quelques autres cas :

- Udo MEY (1972)

Dans une étude, compare dix-huit cas de maladies auto-immunes (sept anémies hémolytiques auto-immunes, neuf maladies de Werlhof, deux lupus érythémateux) traités par des immunodépresseurs à quatre-vingt dix-sept cas (trente-quatre cas d'anémies hémolytiques auto-immunes, cinquante-neuf cas de maladies de Werlhof, quatre cas de pancytopénie) traités par splénectomie. Parmi les dix-huit malades traités par immunodépresseurs, trois complications graves survinrent à type de lymphome malin, sans oublier les complications infectieuses, virales ou mycosiques. Par contre, la splénectomie n'entraîna pas de complication et, permit la reprise secondairement des immunodépresseurs à *doses moindres*. Pour l'auteur, le traitement de choix des maladies auto-immunes du sang est la splénectomie : les risques de l'intervention sont faibles, on évite les complications entraînées par l'utilisation prolongée des immunodépresseurs, même prescrits à doses normales.

- BACCAGLINI & NINNI (1965) :

Rapportent le cas assez particulier d'une femme de 40 ans qui présentait une splénomégalie chronique avec pancytopénie, s'accompagnant d'un tableau immunologique riche : anticorps anti-leucocytes, anticorps anti-plaquettes circulants... La malade fut contrôlée trois ans du point de vue sanguin et immunologique par des corticoïdes comportant essentiellement Bétaméthasone. En novembre 1964, elle présenta une hémorragie au niveau d'une amygdalite ulcéreuse avec tableau de septicémie. La formule sanguine montra alors : G.R. = 3 500 000, Hb = 70%, plaquettes = 110 000, G.B. = 550 avec P.N. = 17%, L = 81%, M = 2%. Le traitement par antibiotiques, corticoïdes, vitamines, lysozyme, transfusions sanguines permit la guérison de l'infection et, les globules blancs atteignirent 3 500 avec 69% de granulocytes. La patiente fut splénectomisée le 7 novembre 1964 et, put quitter l'hôpital quinze jours plus tard, avec à la formule sanguine : G.R. = 4 800 000, Hb = 80%, plaquettes = 180 000, G.B. = 4 200 avec P.N. = 48%, P.E. = 2%, L = 43%, M = 6%. La rate enlevée pesait 330 grammes. Du point de vue histologique, la pulpe rouge était très congestive, les follicules très hyperplasiques avec présence de nombreuses cellules basophiles.

Les auteurs notent la valeur de la splénectomie dans ce cas de splénomégalie avec pancytopénie d'origine immunologique, chronique :

la splénectomie étant indiquée après échec du traitement hormonal et, devant être réalisée avant que ne survienne une insuffisance fonctionnelle et morphologique de la moëlle osseuse.

- MATHISON & Col. (1971)

Rapportent aussi un cas très particulier : un homme de 50 ans fut hospitalisé en août 1967 pour de l'urticaire. Ce malade avait subi en 1957 un stripping pour varices avec ulcères de jambe. Depuis cinq ans, il présentait du purpura sur les jambes, causé par des chocs, ainsi que par l'exposition au froid. Le prurit dont il souffrait était bien calmé par des anti-histaminiques. En 1966, une biopsie de peau ayant permis de conclure vascularite allergique, il fut traité par de la méthylprednisolone. En 1967, les ulcères de jambes réapparurent. A l'examen : le malade était pâle, des lésions pétéchiales à différents stades d'évolution existaient sur le tronc, les fesses, les extrémités, le foie était palpé à 1,5 cm et il existait une adénopathie axillaire gauche. Le malade se plaignait d'une sensation de fourmillements dans les doigts, lors de l'exposition au froid. Le bilan mit en évidence : des plaquettes à 121 000, une moëlle osseuse modérément hypercellulaire, l'absence de cellules L.E., une électrophorèse des protéines normale, une baisse du complément sérique, l'existence d'une cryoglobuline dans le sérum, un Latex positif. Une biopsie de peau montra, en immunofluorescence, des Ig M dans la paroi des vaisseaux du derme.

Des soins locaux, avec surélévation des jambes, guérissent les ulcères. Le prurit fut contrôlé par de l'Atarax. Mais, début 1968 apparurent de nouvelles lésions avec ulcérations de jambes. On mit en route un traitement corticoïde, sans amélioration. On essaya le cyclophosphamide. Le taux de la cryoglobuline sérique baissa de 13 à 7%, le test au Latex diminua de 1/40960 à 1/10240e, les ulcères de jambes cicatrisèrent. Une splénomégalie survint, des hématuries existant depuis quelques temps, persistèrent.

En décembre 1968, les globules blancs baissèrent à 3 200, les plaquettes à 21 000. Le cyclophosphamide fut arrêté. Dix jours plus tard, de nouvelles lésions cutanées apparurent, l'hématurie s'accrut, les taux de Latex et de cryoglobuline augmentèrent, le complément diminua. On reprit le cyclophosphamide début 1970 : plusieurs accidents infectieux survinrent (sinusites aiguës, otites...) et, les doses furent diminuées, les globules blancs étant inférieurs à 2 200, les plaquettes inférieures à 40 000. Puis, on réalisa des plasmaphérèses, une irradiation splénique : la cryoglobuline sérique diminua de quantité mais, la pancytopénie attribuée à un hypersplénisme persista.

La splénectomie fut réalisée le 23 avril 1970 : la rate enlevée pesait 950 grammes et on découvrit une rate accessoire, ainsi qu'une hypertension portale. Du point de vue histologique, la rate était congestive; au niveau du foie : cirrhose post-hépatite active. La rate fut étudiée en immunofluorescence : les cellules du plasma contenant des Ig M étaient plus nombreuses que les cellules contenant des Ig G ou Ig A.

Un mois après la splénectomie, le taux de cryoglobuline, avait baissé à moins de 2%, les lésions cutanées s'étaient stabilisées, l'hématurie avait diminué, les chiffres globulaires s'étaient normalisés.

En novembre 1970, le patient allait bien, sa formule sanguine était normale de même que ses analyses d'urine, la cryoglobuline fut trouvée à un taux de 1,25%, le complément à un taux normal, le Latex à 1/5120e.

Il mourut peu après d'une probable thrombose cérébrale.

Pour les auteurs, la baisse précipitée du taux de la cryoglobuline primitive de type mixte gamma M et gamma G après splénectomie, la découverte de cellules du plasma contenant surtout des Ig M dans la rate, suggèrent que la rate aurait pu produire la plus grande partie de la protéine anormale constituant la cryoglobuline. Les effets à long terme et le rôle de la splénectomie dans le traitement de ce type de cryoglobulinémie, restent à élucider.

- KUO & ROSAI (1974) :

Ont effectué une revue de vingt cas. Les vingt malades avaient subi une splénectomie et, les examens anatomopathologiques de la rate montrèrent l'existence de granulomes inflammatoires.

Les vingt patients étaient adultes. Le tableau clinique comprenait : fièvre, amaigrissement, hépatosplénomégalie et "diverses manifestations d'hypersplénisme" : thrombopénie dans neuf cas, leucopénie dans dix cas, anémie dans treize cas.

La splénectomie fut efficace, améliorant les anomalies hémato-logiques. Du point de vue anatomie-pathologique : le poids moyen des rates enlevées était de 477 grammes (extrêmes de 145 et 850 grammes). Dans quatre cas, la rate pesait plus de 1 000 grammes. A l'examen histologique : les plus petits granulomes étaient préférentiellement localisés au niveau des follicules de Malpighi, le plus souvent à leur périphérie. Dans un cas, les granulomes prédominaient au niveau de la pulpe rouge. Quatre variétés de granulomes furent identifiées :

. type 1 : petits agrégats de cellules épithélioïdes, sans nécrose, peu ou pas de cellules géantes et, ça et là quelques lymphocytes.

. type 2 : granulomes plus gros avec un centre caséux ou une nécrose fibrinoïde, entourés par des cellules palissadiques avec nombre variable de cellules géantes de Langhans.

. type 3 : granulomes moins cellulaires souvent conglomérés, les cellules épithélioïdes et géantes étant enfermées dans un réseau de fibroblastes, réticuline et collagène; nécrose absente ou minime.

. type 4 : granulomes avec de larges foyers de nécrose, infiltrés par des neutrophiles, entourés par des infiltrats épithélioïdes et plasmocytaires.

Le type 1 était le plus souvent constaté, le type 4 ne fut décrit que chez deux malades.

En outre, dans huit cas on nota une pulpe rouge congestive, une érythrophagocytose dans un cas, l'existence d'une hémato-poïèse extra-médullaire dans deux cas. Une hyperplasie folliculaire fut décrite chez un patient.

Après splénectomie :

. sept patients demeurèrent totalement asymptomatiques : cinq étaient en vie, en bonne santé un, quatre, dix, dix-sept et vingt-et-un ans après l'intervention, les deux autres moururent un et huit ans après.

. cinq patients présentaient à l'évidence une maladie active et lors du dernier examen :

+ dans un cas, on diagnostiqua une histoplasmose : huit ans après l'intervention, la maladie poursuivait son évolution.

+ dans un cas : on diagnostiqua une sarcoïdose.

+ dans un cas, on porta un diagnostic clinique de maladie du collagène : neuf ans après la splénectomie la température persistait, le patient recevant un traitement à base de corticoïdes et d'azathioprine.

+ dans un cas : une sporotrichose cutanée fut diagnostiquée un an après l'intervention.

+ dans un cas : on diagnostiqua une sarcoïdose deux ans après la splénectomie.

. un patient souffrait d'une myélofibrose.

. trois patients moururent dans la période post-opératoire immédiate. Dans un cas, l'autopsie révéla la présence de granulomes inflammatoires extensifs au niveau du hile pulmonaire avec adénopathies médiastinales, au niveau du foie...

. les quatre derniers malades furent perdus de vue.

IV CONCLUSION

La rate est un viscère volumineux qui, classiquement fait partie du système réticulo-endothélial.

Elle possède de nombreuses fonctions dont certaines encore très mal connues. Comme l'écrivent NICOLA & Col., la splénectomie est de plus en plus utilisée depuis 50 ans, comme moyen thérapeutique dans beaucoup de maladies hématologiques mais, le (ou les) rôle joué par la rate dans la plupart de ces processus pathologiques, demeure indéterminé.

Nous avons étudié quelques-unes des fonctions de la rate : fonction de circulation et de réserve (des lymphocytes essentiellement), fonction immunitaire avec deux pôles : l'activité phagocytaire et l'activité anticorps, sans oublier un rôle important dans l'immunité cellulaire, enfin fonction hématolytique. La rate constitue un des piliers du système immunitaire, quoi qu'elle n'intervienne pas de façon active dans sa formation. L'ablation de la rate entraîne une série de modifications cliniques, hématologiques, immunologiques surtout mais, ces modifications ne sont que partiellement connues, finalement nous concluons : effet bénéfique, nul ou aggravant de la splénectomie.

Dans la plupart des processus pathologiques où la rate est impliquée, on lui attribue une fonction de séquestration ou "d'hypersplénisme". Pour FABRI & Col., la séquestration comprend plusieurs mécanismes : un mécanisme de "prise au piège", un mécanisme de destruction, un mécanisme de stase. "L'hypersplénisme", d'après DUCKETT, correspond à un état hématologique anormal avec suractivité de la rate, c'est à dire séquestration et phagocytose des cellules sanguines et des plaquettes. Mais, comme l'a écrit DUCKETT : "un facteur auto-immunitaire est apparent dans beaucoup de cas". (Nous reviendrons sur cette conception de "l'hypersplénisme" dans le chapitre concernant le syndrome de Felty).

Autrement dit, la rate est surtout impliquée en tant qu'organe de destruction des éléments cellulaires du sang (fonction hématolytique).

Aussi, nous sommes-nous demandés si la rate ne pouvait pas intervenir surtout, en particulier dans certaines maladies en tant qu'organe immunitaire, avec bien sûr exacerbation de ses fonctions dans ce domaine précis (Cf. nos observations et, plus particulièrement les comptes rendus histologiques des ponctions de rate et pièces de splénectomie).

Certains auteurs ont souligné ce fait : DUCKETT, NICOLA & Col. par exemple.

Les observations que nous rapportons dans ce chapitre des généralités sur les dysimmunités et syndromes inflammatoires sont au nombre de trois :

- La première concerne une jeune femme de 20 ans : aucun diagnostic précis n'a été fait. La corticothérapie n'entraîna qu'une réparation transitoire de la thrombopénie et de la leucopénie. La splénectomie amena une amélioration progressive, à la fois de l'état général et de l'état hématologique durant un an et deux mois. L'histologie de la rate était en faveur d'une exacerbation des fonctions immunitaires de celle-ci (présence de quelques centres clairs). Les plaquettes et les globules blancs commencèrent à baisser un an et trois mois après l'intervention, la patiente présentant en outre quelques épisodes infectieux récurrents. Une reprise de la corticothérapie amena une amélioration spectaculaire de l'état hématologique : elle put être arrêtée un mois plus tard.

- La deuxième observation concerne un homme de 48 ans, pour lequel un diagnostic de maladie de Waldenström a été finalement retenu. Certes, cette observation ne fait pas partie de ce cadre des affections que nous étudions mais, la maladie débuta par une anémie hémolytique auto-immune avec secondairement thrombopénie, la rate jouant vraisemblablement un grand rôle dans le processus. La splénectomie amena une amélioration nette, puisque tout traitement put être arrêté. Malheureusement, la maladie causale évolua par la suite, pour son propre compte, causant la mort deux ans après la splénectomie.

- La troisième observation concerne un homme de 30 ans qui a présenté, d'une part une tuberculose, d'autre part une leucémie lymphoïde chronique. Le diagnostic de L.L.C. ne fut affirmé qu'un an après le début de la maladie. La rate, au splénogramme, montrait un aspect stimulé (cellules hyperbasophiles et épithélioïdes), ce qui ne permettait pas d'éliminer dans un premier temps, un processus inflammatoire. La rate continua à s'hypertrophier, si bien que la splénectomie fut finalement réalisée (l'histologie confirma la lymphose). Le patient allait bien huit mois après l'intervention, sa formule sanguine était excellente, sans aucun traitement hématologique.

Nous relatons dans ce chapitre quelques cas de la littérature, qui entrent bien dans notre étude mais, que nous n'avons pu, à l'exception des anémies hémolytiques auto-immunes, inclure dans un cadre précis.

Dans les chapitres qui vont suivre, nous étudierons successivement :

- La splénectomie dans le syndrome de Felty ou syndrome de Chauffard-Still.
- La splénectomie dans les collagénoses, essentiellement le lupus érythémateux.
- La splénectomie dans la maladie périodique.
- La splénectomie dans la maladie de SCOTT & ROBB-SMITH.

- Enfin, la splénectomie dans les hépatites, essentiellement hépatites chroniques actives.

CHAPITRE II

LA SPLENECTOMIE DANS LE SYNDROME DE FELTY OU
SYNDROME DE CHAUFFARD-STILL

I HISTORIQUE :

FELTY en 1924, dans le JOHNS HOPKINS HOSPITAL BULLETIN, décrit une triade symptomatique commune à cinq malades et faite :

- D'une polyarthrite rhumatoïde
- d'une splénomégalie
- d'une leucopénie

Trente-neuf ans auparavant, l'attention avait été déjà attirée sur une semblable symptomatologie (splénomégalie et rhumatisme chronique) par CHAUFFARD et STILL chez l'enfant, mais leurs descriptions ne furent guère remarquées.

HANRAHAN et MILLER en 1932, rapportent pour la première fois les effets, en l'occurrence bénéfiques, de la splénectomie chez un malade présentant des signes identiques à ceux décrits par FELTY, signes que ces auteurs regroupent sous le terme de syndrome.

Depuis, de nombreux cas furent publiés sous la désignation de syndrome de FELTY. Cependant, comme B. ALLARY l'a écrit dans sa thèse : "dès cette époque, l'unanimité sur la nature du syndrome n'est pas faite : conjonction fortuite de signes ? ou bien, ceux-ci sont-ils liés par un mécanisme commun ?".

Et jusqu'en 1950, nous retrouvons dans la littérature quelques articles intitulés : "la place de la splénectomie dans le traitement des syndromes de CHAUFFARD-STILL et de FELTY" (LEGER et SOURDILLE 1950), "sur le traitement par la splénectomie du syndrome de CHAUFFARD-STILL" (LOEPER et Col. 1937), pour ne citer que ces deux-là (nous aurons l'occasion d'en découvrir d'autres plus loin).

A partir de 1950, la splénectomie dans le syndrome de CHAUFFARD-STILL se fait rare, alors qu'elle est souvent utilisée dans le traitement du syndrome de FELTY.

II RAPPELS CLINIQUES, BIOLOGIQUES, ANATOMO-PATHOLOGIQUES

A) Généralités :

Le syndrome de Felty est rare :
un cas pour trois cents polyarthrites selon GREEN et
MENKES.

En 1973, DESHAYES et HOUDENT ont effectué une revue générale
de cent quatre-vingt douze cas de la littérature publiés depuis 1958.

Il se voit le plus souvent chez la femme.

La polyarthrite est antérieure au syndrome de Felty; le
délai séparant les deux étant en moyenne de quatorze ans (thèse de
COUSSOT).

Selon BARNES : 2/3 des malades ont plus de 60 ans.

B) Les signes cliniques :

Deux signes cliniques majeurs :

1 - La polyarthrite rhumatoïde : elle doit répondre aux
critères de l'A.R.A. (= American Rheumatism Association) (FRANCON).

. habituellement modérée, souvent éteinte quand apparaissent les autres symptômes caractéristiques du syndrome
(VILLIAUMEY) avec ankylose et déformations articulaires (LOUIS et PEARSON).

. parfois sévère avec signes inflammatoires intenses, nodules rhumatoïdes sous-cutanés (thèse ALLARY).

2 - La splénomégalie est constante, en général présente
quand on découvre la leucopénie, lui succédant rarement. Elle est de
taille variable.

L'hypertrophie splénique peut se compliquer d'abcès ou de rupture
(GRANIKER et Col.).

Les autres signes cliniques :

- Adénopathies :

10 cas sur 27 de RUDERMAN et MILLER

- Nodules rhumatoïdes :

47% des cas selon DESHAYES et HOUDENT.

- Pigmentation cutanée, décrite initialement par FELTY, se localise préférentiellement aux parties découvertes et se voit dans 5% des cas environ (DESHAYES et HOUDENT).

- Ulcérations :

se voient dans 16% des cas selon DESHAYES et HOUDENT, chez 11 malades sur 27 dans la série de RUDERMAN (40% des cas).

Il s'agit d'ulcères de jambe surtout, siégeant au niveau de la région malléolaire et pré-tibiale, sans tendance à la cicatrisation spontanée.

Il peut s'agir d'ulcérations périnéales, génitales ou orales (FREEMAN).

- Association d'un syndrome de GOJEROT-SJOGREN d'intensité variable.

- Hépatomégalie :

Dans la série de BARNES : un malade a présenté une hématomélie en relation avec une hypertension portale vérifiée à la laparotomie.

Dans la série de RITLAND, nous trouvons deux cas semblables.

Selon VILLIAUMEY : dans 50% des cas, il existe une augmentation modérée du volume du foie.

- D'autres localisations de la maladie rhumatoïde, à type de péricardite, pleurésie, neuropathies ont été signalées (DESHAYES et HOUDENT).

- Les infections :

présentes chez 14 malades sur 21 de la série de BARNES, frappent un malade sur deux environ selon DESHAYES et HOUDENT.

Elles sont à l'origine des décès le plus souvent :

5 décès sur 27 cas de RUDERMAN, 4 décès sur 21 cas de BARNES.

Tous les sièges, tous les degrés de gravité existent, pouvant évoluer vers des septicémies.

- Nous signalerons enfin l'atteinte de l'état général :

amaigrissement important et rapide parfois température en relation avec les infections.

C) Résultats des examens paracliniques :

1 - Les signes hématologiques : les plus importants en ce qui nous concerne.

- La leucopénie : troisième élément de la triade symptomatique.

BARNES donne comme critères : une leucopénie inférieure à 3 500 et une neutropénie inférieure à 2 000 P.N. par mm³.

DESHAYES et HOUDENT dans leur étude, ont montré que les chiffres de globules blancs s'établissent à des valeurs comprises entre 500 et 3 500 leucocytes par mm³, avec un taux de polynucléaires neutrophiles (= P.N.) en valeur absolue inférieur à 1 000 éléments, voire nul, ne se modifiant pas lors des infections bactériennes (DE GRUCHY et LANGLEY).

A noter cependant que dans la série de BARNES, sur 21 malades, 5 n'avaient qu'une neutropénie avec des chiffres de globules blancs (= G.B.) normaux au début de leur maladie hématologique. Il semble peut-être préférable de spécifier neutropénie dans la définition du syndrome.

- L'anémie est découverte dans 2/3 des cas de syndromes de FELTY (DESHAYES et HOUDENT) : les chiffres de globules rouges voisinant trois millions selon FRANCON avec un taux d'hémoglobine inférieur à 13,5 g/100 ml chez les hommes et inférieur à 12 g/100 ml chez les femmes.

Elle est le plus souvent normo ou hypochrome, hyposidérémique (HUTT, MASON), se rapprochant par sa stabilité et par son caractère de l'anémie de la polyarthrite rhumatoïde par défaut d'utilisation du fer.

Plus rarement, il s'agit d'une anémie hémolytique (17 observations de la littérature selon DESHAYES et HOUDENT), le diagnostic étant affirmé par études isotopiques des hématies marquées au Chromé 51.

Il s'agit parfois d'une anémie par dilution induite par la splénomégalie (DESHAYES et HOUDENT).

- La thrombopénie :

BARNES : sur 18 malades explorés, 10 avaient un chiffre de plaquettes inférieur à 150 000, dont 3 inférieurs à 50 000.

DESHAYES et Col. : 18% des cas, les valeurs des plaquettes sont inférieures à 100 000.

Elle est le plus souvent asymptomatique.

- La moëlle osseuse :

Elle est riche en général avec un aspect d'hyperplasie myéloïde (COUSSOT).

DESHAYES et HOUDENT :

. activité érythropoïétique normale

. série granuleuse : hyperplasie de la lignée myélocytaire avec richesse en éléments jeunes jusqu'aux myélocytes et métamyélocytes, suivie d'un arrêt apparent de la maturation avec de rares polynucléaires. L'étude isotopique selon NAJEAN et DRESH permet d'affirmer qu'il n'y a pas d'arrêt de la maturation mais, sortie prématurée des polynucléaires médullaires d'où, leur rareté apparente sur les frottis médullaires.

. exceptionnellement, une hypoplasie myéloïde est signalée (ELIAS et MITTELMAN, O'NEILL et SCOTT).

. mégacaryocytose normale ou augmentée.

- Le fer sérique :

Il est diminué en général et, la diminution est importante surtout en cas de maladie rhumatoïde active et sévère (LOUIE et PEARSON).

2 - Les perturbations immunologiques :

- La V.S. est élevée en général mais, il n'y a pas de corrélation entre son taux et le degré d'activité inflammatoire (FRANCON).

- Electrophorèse, immunoélectrophorèse des protéines :

Hypergammaglobulinémie parfois avec, à l'immunoélectrophorèse élévation des Ig A et Ig M (COUSSOT).

Dans une série, il existait une augmentation non sélective des trois immunoglobulines (RUDERMAN).

- Sérologie rhumatoïde : elle est en principe positive dans le syndrome de Felty, le taux du facteur rhumatoïde, tant au Waaler Rose qu'au Latex n'est pas très élevé en général, sauf dans deux séries, celles de BARNES et RUDERMAN.

- Cellules de HARGRAVES et facteurs antinucléaires :

D'après BARNES, ils sont présents chez 2/3 des malades environ, isolément ou en association; dans l'arthrite rhumatoïde, ils existent chez environ 25% des malades, surtout ceux atteints d'une forme sévère.

Le taux de fréquence des cellules de Hargraves dans le syndrome de Felty n'est guère supérieur à celui de la polyarthrite rhumatoïde classique (RUDERMAN : 3 malades sur 27).

Les facteurs antinucléaires sont supportée par l'une ou l'autre des classes d'immunoglobulines, ne fixent pas le complément dont le taux sérique reste normal ou élevé (RUDERMAN).

Les anticorps antinucléaires n'ont jamais d'action anti-DNA (différence avec le L.E.D).

- A signaler parfois la présence de cellules B de Heller (MEMKES et BRAUN), d'anticorps antileucocytes (BARNES, GIBBERD), d'anticorps antiplaquettes (BARNES), d'anticorps antihématies (ELIAS), (DE GRUCHY, RUDERMAN), de cryoglobulines (GREEN), d'agglutinines froides (ELIAS), d'anticoagulants circulants.

En conclusion : nous soulignons l'importance des perturbations immunologiques présentes dans le syndrome de Felty.

D) Anatomie-pathologique :

1 - De la rate :

DESHAYES et HOUDENT : le poids de la rate varie de 260 à 3 500 grammes.

BARNES : toutes les rates examinées ne montrèrent aucun signe de maladie primitive ou secondaire, aucun signe d'infection, ni de fibrose périvasculaire à type de "pulpe d'oignon", ni d'amylose.

Au niveau de la pulpe blanche : les parois des artères folliculaires de toutes les rates étaient épaissies par un matériel de structures hyaline, s'étendant immédiatement sous l'endothélium. Cette transformation hyaline indépendante de l'âge et de la taille de la rate, était présente dans 57% des rates d'arthrite rhumatoïde examinées, avec une étendue moins grande cependant. Il existe une hyperplasie de l'endothélium légère ou modérée, constante dans les rates de syndrome de Felty, observée dans 26% des rates d'arthrite rhumatoïde examinées. Les corpuscules de Malpighi sont volumineux avec des centres germinatifs plutôt hyperplasiques. Le tissu lymphoïde ne montre pas d'atteinte constante. L'absence d'hyperplasie lymphoïde n'est pas corrélation avec l'existence ou non d'un traitement stéroïde auparavant.

Au niveau de la pulpe rouge : il existe une prolifération de macrophages dans les sinus veineux (lésion constante dans le syndrome de Felty), apparemment proportionnelle au degré d'érythrophagocytose, observée aussi dans la plupart des cas, avec surcharge en fer des cellules sinusales. L'hyperplasie cellulaire du réticulum se voit plus fréquemment dans les rates de syndrome de Felty. On trouve en abondance des cellules du plasma, avec foyers dispersés de mégacaryocytes et de cellules myéloïdes, indiquant l'existence d'une hématopoïèse extramédullaire. A noter la présence de particules biréfringentes dans les macrophages et les cellules réticulées.

2- Du foie :

BARNES : une biopsie hépatique et l'autopsie chez cinq malades ne montrèrent aucun signe de cirrhose ou d'amylose au niveau du foie.

DESHAYES et HOUDENT : à côté d'un certain degré d'érythro-poïèse extramédullaire et d'imprégnation ferrique, les lésions histologiques sont mineures : quelques infiltrats de cellules lymphocytoïdes disséminées dans les sinusoides et les espaces portes, sans modification de l'architecture, ni de la morphologie cellulaire, avec associée ou non une fibrose modérée périportale, péricentrolobulaire et, parfois autour des veines sus-hépatiques; l'hypertrophie des cellules de Küpfer est toujours modeste.

En opposition avec ces lésions mineures, quelques données anatomiques ou laparoscopiques permettent dans de rares observations de retenir le diagnostic de cirrhose hypertrophique ou de cirrhose post-nécrotique (O'NEILL), évoqué parfois cliniquement sur la notion d'ictère, d'hémorragies digestives... (BARNES, BLENDIS).

La relation entre ces lésions hépatique et le syndrome de Felty est tantôt niée, tantôt retenue par BLENDIS en particulier, qui souligne l'intervention possible d'une hypertension portale induite par l'hypersplénisme. Il n'est pas exclu non plus que dans quelques-unes de ces observations, la sclérose hépatique soit la conséquence d'un éthylisme ou d'une infection.

3 - Des ganglions :

Thèse d'ALLARY : l'aspect histologique des ganglions se rapproche de celui retrouvé dans les polyarthrites classiques : hyperplasie de la trame réticulohistiocytaire au niveau des sinus et du tissu lymphoïde. Ailleurs, l'aspect diffère sensiblement avec de volumineux centres germinatifs, sans hyperplasie réticulaire notable au niveau des sinus médullaires.

E) Quelques mots d'un diagnostic "différentiel" : Le syndrome dit de CHAUFFARD-STILL :

Il s'agit d'un syndrome peu fréquent : en 1930, dans son travail critique, CHEVALLIER estimait que l'on disposait de 100 observations.

D'après LOEPER et LEMAIRE, ce syndrome est constitué par trois éléments principaux dont on ne sait lequel est le premier en date, mais qui sont très vite réunis et ne cessent de s'accentuer parallèlement, par poussées successives, qui vont laisser à chaque fois le patient plus atteint :

- . phénomènes articulaires atteignant surtout les grosses articulations, de façon bilatérale et symétrique, évoluant vers un rhumatisme fibreux, déformant avec atrophie musculaire.
- . adénopathies subissant des fluctuations de même sens que la fluxion articulaire.
- . splénomégalie découverte à l'examen, dépassant le rebord costal de 2, 4, 6, 10 cm parfois.

A ces éléments s'ajoutent : une atteinte de l'état général, de la température (38°C environ), des éruptions de type morbilliforme, un tableau hématologique : anémie et "d'abord leucocytose légère avec polynucléose, ensuite leucopénie avec neutropénie absolue ou bien relative".

D'après ALLARY : cette affection frappe plutôt l'enfant.

En somme : les syndromes de CHAUFFARD-STILL et de FELTY diffèrent par :

- . l'âge
- . la succession des symptômes dans le temps
- . la leucopénie en général absente dans le

syndrome de CHAUFFARD-STILL : pas toujours cependant si l'on se fie à ce qu'écrivirent LOEPER et ses collaborateurs.

III LA SPLENECTOMIE DANS LE SYNDROME DE FELTY OU DE CHAUFFARD-STILL : SES RESULTATS

A) Nos observations :

Mme AS... Marie, née en 1925 (E bis 24.890).

A) Avant splénectomie :

La malade est hospitalisée en octobre 1973 pour :

- Des douleurs articulaires remontant à mars 1973 : le diagnostic porté est celui de polyarthrite rhumatoïde.
- Une anémie hémolytique découverte lors du bilan avec séquestration splénique.
- Une thrombopénie semble-t-il.
- A l'examen : il existe une rate palpable à 1-2 T.D.D.

Examen biologiques :

26.10.1973 : électrophorèse des protéines : élévation nette des gammaglobulines à 32%

26.10.1973 : fer sérique = 55 γ /100 ml

8.11.1973 : hématokrite = 26%

On porte le diagnostic de syndrome de Felty et l'on décide la splénectomie.

B) Splénectomie le 9.11.1973 :

L'intervention met en évidence une spénomégalie nette avec péricapsulite importante fixant la rate au diaphragme. Libération prudente pour ouvrir le mésogastre postérieur; prélèvement séparé du sang artériel et du sang veineux. Splénectomie en deux plans. Biopsie du foie qui paraît sain. Paroi en un plan sur un redon dans l'hypochondre gauche.

C) Anatomie-pathologique :

La rate pèse 700 grammes, les coupes sériées n'objectivent aucune altération macroscopique évidente. Dans le parenchyme splénique, en histologie, s'observe une très importante congestion de la pulpe rouge, celle-ci renfermant de plus de nombreux histiocytes en état de surcharge hémossidérinique. Les corpuscules de Malpighi conservent une dimension normale, et un certain nombre d'entre eux sont pourvus de centres germinatifs.

En conclusion : rate hémolytique.

Foie : le parenchyme hépatique ne comporte pas d'altérations histologiques majeures. Certains hépatocytes renferment une discrète surcharge hémossidérinique.

D) Après splénectomie :

Le 19.11.1973 : suites opératoires simples, hormis une petite douleur au niveau de l'hypochondre gauche. Radiographie pulmonaire normale et ECG bon.

Sur le plan hématologique :

10.11.1973 : G.R. = 3 690 000 Hb = 11g/100ml

V.M.C. = 92 μ 3

Hématocrite = 35,3%

G.B. = 10 500 (P.N. = 94%, L = 3%, M = 3%)

12.11.1973 : G.R. = 3 880 000 Hb = 11,5g/100ml

V.M.C. = 92 μ 3

Hématocrite = 40%

G.B. = 33 000 (P.N. = 85%, L = 3%, M = 12%)

Le 20.11.1973 : la malade va bien. La radioscopie objective un petit épanchement pleural gauche, qui n'exige aucun traitement et qui explique les douleurs dont elle se plaint. L'examen de sang de ce jour montre une correction parfaite et une hyperplaquettose banale après splénectomie :

N.F. : G.B. = 11 700 (P.N. = 61%, P.E. = 3%, P.B. = 1%, P.L. = 15%

G.L. = 5%, M = 15%)

G.R. = 4 700 000 Hb = 13,2g V.M.C. = 91

plaquettes = 1 435 000

Le fer sérique est à 45 γ /100 ml. Electrophorèse des protéines : gammaglobulines à 27%

Le 25.11.1973 : étude du fer médullaire : il y a peu de fer dans l'ensemble, mais pas d'anomalies notables du fer médullaire. Fer extraérythroblastique +; sidéroblastes autour de 40% avec un ou deux grains très petits.

Le 18.12.1973 : parfait état hématologique, en effet, la N.F. montre : G.R. = 4 130 000 Hémoglobine = 12g

G.B. = 15 900 (P.N. = 86%, P.E. = 1%, L = 5%, G.L. = 7%;

Monocytes = M = 1%)

Hématocrite = 38%

Plaquettes = 372 000

Mais souffre toujours de ses rhumatismes.

Le 18.6.1974 : se sent bien. La N.F. est bonne :

G.R. = 4 060 000 Hb = 11,9g

G.B. = 14 400 (P.N. = 70%, P.E. = 1%, P.B. = 1%, L = 11%, G.L. = 7%

M = 9%)

Hématocrite = 34,4%

Plaquettes = 498 000

Présente toujours des douleurs rhumatismales : traitement prescrit pour cela : Indocid : 100 mg le soir + gélules antalgiques le jour.

Le 22.6.1976 : bon état général. La N.F. est très bonne :

G.R. = 4 650 000 Hb = 12,8g

G.B. = 15 900 (P.N. = 61%, P.E. = 6%, P.B. = 3%, L = 18%, M = 12%)

Hématocrite = 38,9%

Plaquettes = 425 000

Les douleurs rhumatismales se sont stabilisées avec un traitement comprenant Arovit + Profénid + Indocid.

Un nouveau bilan biologique révèle :

- A l'électrophorèse des protéines une très forte élévation des gammaglobulines à 45%.
- Des anticorps antinucléaires positifs à 1/800.
- Un test au Latex + au delà de 1/2560e.
- Une réaction de Waaler-Rose modifiée + au delà de 1/1024e.

En conclusion et résumé : Mme AS... Marie, 48 ans, est hospitalisée en octobre 1973 pour :

- Des douleurs articulaires remontant à mars 1973, que l'on rapporte à une polyarthrite rhumatoïde.
- Une anémie hémolytique mise en évidence lors du bilan avec thrombopénie semble t-il.
- Une splénomégalie à 1-2 T.D.D.

(A noter qu'une partie du dossier concernant l'état de la malade avant splénectomie a été égaré; les seuls renseignements que nous ayons proviennent du service chirurgie dans lequel la malade a été opérée). Les épreuves isotopiques mettent en évidence une séquestration splénique. La biologie révèle des gammaglobulines très élevées (32%), un fer sérique bas, un hémocrite à 26%.

On porte le diagnostic de syndrome de FELTY, et l'on décide une splénectomie. Celle-ci est réalisée en novembre 1973. L'histologie de la rate conclue : rate hémolytique.

Sur le plan hématologique : amélioration notable en post-splénectomie immédiate: (G.R. = 3 690 000 Hb = 11g, Hématocrite = 35,3%, G.B. = 10 500 P.N. = 94%, Plaquettes = 1 435 000). Cette amélioration se maintenant deux ans et demie après splénectomie : (Hb = 12,8g, G.B. = 15 900, P.N. = 61%, Plaquettes = 425 000).

L'état général est bon, mais la malade présente toujours des douleurs rhumatismales.

Revue la dernière fois en juin 1976 avec des examens biologiques perturbés (gammaglobulines = 45%, Ac antinucléaires = +, Latex = + à plus de 1/2560e, Waaler Rose à plus de 1/1024e)

Mr SA... Pierre, 19 ans en 1968, (E bis 22.835)

1 - Hospitalisation le 28.11.1968 :

Pour l'existence depuis six mois environ d'une grosse rate avec adénopathies, arthralgies, poussée urticarienne prurigineuse.

a) Dans les antécédents on retrouve :

Depuis la naissance une succession de phénomènes allergiques : eczéma, urticaire, coryza, intolérance alimentaire.

En 1966, une angine avec adénopathies, splénomégalie, arthralgies et discrète atteinte glomérulaire. Les examens biologiques réalisés alors, rattachent ce tableau à une infection streptococcique, d'autant plus qu'il régresse sous Oracilline + Cortancyl (40 mg/jour à doses progressivement décroissantes).

Ce même tableau clinique a réapparu il y a six mois environ, stabilisé par Oracilline et Indocid. Cependant, les adénopathies, la splénomégalie et les désordres biologiques persistent (V.S. élevée, augmentation des α_2 et des γ globulines à l'électrophorèse).

b) Le tableau clinique actuel comporte :

- Une éruption érythémateuse (qui habituellement est déclenchée par certains aliments tels qu'oeufs, charcuterie) sur le thorax, le dos, les bras, (pas très prurigineuse actuellement), sur le visage.

- Des adénopathies axillaires, sus-claviculaires, inguinales.

- Une splénomégalie à 2 T.D.D., indolore, assez molle.

- Adénopathies, érythème, splénomégalie auraient déjà été constatés dans l'enfance, aux dires du malade.

c) Du point de vue biologique :

- La V.S. à l'entrée est à 40%.

- Une électrophorèse des protéines du 12.11.1968 a montré des α_2 globulines à 12%, et des γ globulines à 25%.

- Le 14.11.1968 :

Le LE test par agglutination sur lame de particules de Latex se révèle négatif.

. facteur d'Haserick : résultat douteux

. anticorps antinucléaires : négatif

. cellules LE : recherche négative

. antienzymes streptococciques : pas

d'augmentation

- Le 29.11.1968 :

Cellules LE : recherche négative.

d) Du point de vue hématologique :

N.F. du 28.11.1968 : G.R. = 4 710 000 Hb = 12g

G.B. = 8 700 (P.N. = 80%, L = 16%, P.E. = 3%,
grands mononucléaires = 1%)

Plaquettes = 306 000

Ponction ganglionnaire du 7.11.1968 : ponction très riche au fond lymphoïde avec une petite participation lymphoblastique. Il existe une nette réaction granuleuse : polynucléaires neutrophiles surtout, avec quelques PB et de plus rares P.E., quelques plasmocytes et mastocytes. Enfin, participation d'éléments réticulaires parfois groupés... Il est difficile de conclure : il n'y a pas de signe évident de malignité mais le tableau n'est pas celui d'une "réticulite bénigne" d'aspect habituel.

Biopsie ganglionnaire du 29.11.1968 : adénite chronique : hypertrophie des centres clairs, nodules épithélioïdes disséminés, quelques cellules géantes; fibrose variable; pas d'aspect en faveur d'une prolifération maligne.

30.11.1968 : ponction de rate : ponction assez riche, mais à participation cellulaire assez remaniée, presque plus "réticulaire" que lymphoïde avec des éléments assez jeunes (types moyens mononucléaires ou histiocytes), plaquettes abondantes. D'assez nombreux P.N., quelques P.E., quelques plasmocytes et quelques très rares éléments myélocytaires.

e) Autres examens complémentaires :

7.12.1968 : lymphographie simple : lésions de type granulomateux.

29.11.1968 : on ferait quelques réserves sur la possibilité d'un Paltauf

au début. Aucun diagnostic n'est porté et l'on décide la splénectomie.

2 - Splénectomie le 9.01.1969 :

L'intervention a montré une rate hypertrophiée et homogène de 500 grammes environ, un foie tout à fait normal, des adénopathies multiples, en particulier mésentériques et préaortiques.

3 - Anatomie-pathologique :

- La rate macroscopiquement est hypertrophiée, volumineuse, (500 g). Du point de vue histologique, l'architecture est conservée avec pulpe blanche, fibrose discrète, éosinophilie et mastocytose modérée sans cellules réticulaires dystrophiques, ni cellules de Sternberg.

- Ganglions mésentériques : aspect d'inflammation chronique non maligne (réaction épithélioïde sans granulome, ni cellules de Sternberg).

4 - Après splénectomie :

Les suites opératoires sont simples, le malade va bien. Il présente des ganglions inguinaux et iliaques toujours volumineux. Les manifestations cutanées allergiques ont fortement diminué depuis l'intervention. Les examens histologiques et cytologiques de la pièce de splénectomie n'ont pas permis de confirmer le diagnostic de granulome hodgkinien, ni de réticulose maligne. Pr Revol : "bien d'accord pour reconnaître l'incertitude du diagnostic de cette affection qui se rapproche de ce que l'on décrivait sous le nom de syndrome de CHAUFFARD-STILL".

G.B. = 12 000 (P.N. = 73%, P.E. = 2%, L = 15%,
Moyens mono = 2%, grands mono = 8%)

Plaquettes = 463 000

25.01.1969 : plaquettes = 972 000, G.B. = 7 000, avec P.N. = 71%

25.02.1969 : le malade va bien, n'a eu ni température, ni rhumatismes.

Fait toujours des poussées d'urticaire. Persistance de microganglions (noisettes) cervicaux, axillaires et inguinaux.

Radios abdominales : volume inchangé des adénopathies prévertébrales et iliaques.

V.S. à 46%

N.F. : G.R. = 5 080 000 Hb = 12g

G.B. = 15 700 (P.N. = 82%)

Plaquettes = 570 000

Avril 69; cure de désensibilisation streptococcique.

24.06.1969 : plus de poussées rhumatismales notables (vagues douleurs dans un genou un jour).

V.S. = 18%

Compte d'Addis normal

Pas d'albuminurie

27.10.1969 : faciès et conjonctives rouges.

V.S. = 30%

N.F. excellente : G.R. = 5 100 000 Hb = 14g

G.B. = 16 400 (P.N. = 84%)

Plaquettes = 604 000

Nouvelle ponction ganglionnaire : ponction riche à prédominance lymphocytaire normale avec quelques cellules hyperbasophiles et moyens mononucléaires mais ne dépassant pas le taux normal; petite réaction mastocytaire et plasmocytaire.

2.04.1970 : éruption et ganglions inchangés. V.S. = 32%.
Traitement : Imurel : deux comprimés par jour.
7.09.1970 : l'éruption semble augmentée au froid : cryoglobulinémie?
Il n'a pu supporter l'Imurel. On essaie le Chloraminophène à raison de deux par jour : 7.12.70 : arrêt du Chloraminophène qu'il ne supporte pas.
Essai du Quinercyl : deux par jour.
22.3.71 : une crise de rhumatismes au niveau de la hanche droite est survenue en janvier 1971 et l'a empêché de travailler durant deux jours. On augmente le Quinercyl à trois par jour et l'on ajoute : Tavégyl (deux par jour).
21.6.71 : l'urticaire tend à diminuer mais, les ganglions restent tels quels.
N.F. : G.R. = 4 360 000 Hb = 11,3g
G.B. = 16 500 P.N. = 77%
plaquettes = 356 000
25.10.71 : petite crise douloureuse du genou gauche durant trois jours avec température à 38,5° le soir.
28.8.72 : activité normale; l'urticaire régresse (il poursuit ses cures de désensibilisation streptococcique).
18.12.72 : a vu le Pr Vignon en consultation, celui-ci confirme la maladie de Still et conseille un traitement à base d'anti-inflammatoires surtout, et de sels d'or éventuellement.
Actuellement : les chevilles sont très tuméfiées et, il existe une hydarthrose des deux genoux. L'éruption et les ganglions demeurent inchangés.
18.6.73 : oedèmes persistants des articulations des coudes de pied. La V.S. est toujours élevée à 39%. On essaie un traitement avec Chloraminophène : deux par jour.
22.10.76 : l'état général est bon mais, il existe un gonflement de plus en plus net des genoux et des chevilles qui sont souvent bloqués le matin. Les adénopathies sont inchangées, l'urticaire régresse. Dans les urines, on trouve quelques traces d'albumine, une électrophorèse des protéines urinaires réalisée en décembre 70 avait montré un trouble de la perméabilité glomérulaire de type peu ou non sélectif. La V.S. est à 37%. Une électrophorèse des protéines sanguines réalisée en juin 76 a montré un tracé presque normal avec des gammaglobulines à 23%. La N.F. est bonne : on note une leucocytose avec polynucléose persistante (Cf. N.F. déjà vues) et une légère anémie : G.R. = 3 980 000 Hb = 11,1g
G.B. = 13 900 P.N. = 66%, P.E. = 2%
plaquettes = 585 000
hématocrite = 38%.

Résumé : Mr SA..., 19 ans, est hospitalisé en novembre 1968 pour, depuis six mois l'existence d'une splénomégalie avec adénopathies, arthralgies, urticaire au niveau du tronc, des bras, du visage.
Les antécédents révèlent : de nombreuses manifestations de type allergique, en 1966 une angine avec adénopathies, splénomégalie, arthralgies, discrète atteinte rénale, le tout ayant cédé sous Oracilline + Cortancyl. A l'examen : adénopathies axillaires, sus-claviculaires et inguinales, rate à deux travers de doigt.
Du point de vue biologique et hématologique : N.F. pratiquement normale (Hb à 12g), V.S. élevée, alpha2 et gamma-globulines élevées. A la biopsie ganglionnaire : hypertrophie des centres clairs..., ponction de rate : participation cellulaire assez remaniée, presque plus réticulaire que lymphoïde...
Aucun diagnostic n'est fait : Paltauf?

La splénectomie est réalisée en janvier 1969. L'histologie de la rate élimine une maladie de Hodgkin, l'histologie ganglionnaire répond : inflammation chronique.

On évoque alors le diagnostic de syndrome de Chauffard-Still.

L'état hématologique est excellent, se maintenant sept ans et demie après splénectomie. L'évolution est entre-coupée de quelques poussées urticariennes et rhumatismales, les adénopathies persistent.

En décembre 1972, le malade est vu en consultation par le Pr Vignon pour des atteintes articulaires des genoux et des chevilles, celui-ci confirme la maladie de Still.

Le patient est revu la dernière fois en octobre 1976, sa formule sanguine est bonne, si ce n'est une anémie à 3 980 000 avec hémoglobine à 11,1g; l'état clinique est pratiquement inchangé (adénopathies, diminution de l'urticaire, tuméfactions articulaires, V.S. élevée, traces d'albumine dans les urines).

Mr GR... Jacques, né en août 1956, (E bis 1957/314) :

a) Avant splénectomie :

1 - Mr GR... est hospitalisé le 4.8.75, adressé par le Pr Lejeune, pour anémie hypochrome importante (Hb = 9g/100 ml, V.M.C. = 74µ3). Un premier bilan radiographique (radiographies oesogastriques, lavement baryté, transit du grêle) s'est révélé négatif, des Weber isotopiques se sont montrés positifs à deux reprises. A l'examen, il existe une splénomégalie.

- Antécédents : rhumatismes du genou gauche avec deux crises douloureuses par an depuis l'âge de 11 ans, avec augmentation de la fréquence des crises depuis deux ans, calmées par de l'Aspirine à doses modérées. Les douleurs étaient tout d'abord provoquées par l'effort mais, depuis deux à trois ans, elles apparaissent spontanément. A l'origine de ces douleurs rhumatismales, il existe, semble-t-il, un traumatisme important du genou survenu à l'âge de 4 ans (a été vu par le Dr Trillat).

- Clinique :

. au mois de février 1975, le médecin scolaire découvre une grosse rate mais, aucun bilan n'a été réalisé.

. début juin 1975, présente un épisode grippal avec angine. Son médecin, à l'examen met en évidence la splénomégalie et fait pratiquer une numération sanguine qui révèle une anémie et une leucopénie. A signaler, une légère asthénie depuis deux à trois mois.

N.F. de juillet 1975 : G.B. = 3 900 P.N. = 68%, P.E. = 1%, P.B. = 2%

L = 21%, M = 8%

Hématocrite = 33,2%

G.R. = 4 920 000 Hb = 9,5g, V.M.C. = 65µ3

Le fer sérique est à 25γ.

Il s'agit donc d'une anémie hypochrome hyposidérémique : hospitalisation tout d'abord à l'hôpital de Feurs, puis aux Charpennes, enfin dans le service pour poursuite des investigations, en particulier une artériographie du tronc coeliaque proposée par le Pr Lejeune.

A l'examen : l'auscultation est normale

la rate est perçue à 3 T.D.D.

- Examens paracliniques :

. radiographiques, endoscopiques :

Artériographie du tronc coeliaque le 6.8.75 : pas de malformations vasculaires pouvant être responsables d'une hémorragie digestive (angiome). Le seul élément pathologique est le splénomégalie connue par la clinique.

Gastroskopie le 13.8.75 : entièrement normale, en dehors d'une petite malposition cardio-tubérositaire. Absence de varices oesophagiennes.

. biologiques :

5.8.75 : électrophorèse des protéines normale

protéines totales = 79g/l, albumine = 45g/l, S/G = 1,32

acide urique = 62 mg/l

bilan de coagulation : prothrombine = 76%

fibrinogène = 3,90g

thromboélastogramme : coagulabilité

normale.

bilan d'hémolyse : réticulocytes = 1 000

test de Coombs négatif

tous les autres tests sont normaux (résistances globulaires, bilirubine...).

19.8.75 : test d'élimination du Cobalt 58 : l'absorption du fer est augmentée (un résultat inférieur à la normale indique un trouble de l'absorption ou une anémie avec réserve de fer élevée = anémie "inflammatoires", un résultat supérieur à la normale se voit dans les sidéropénies vraies où l'absorption du fer est augmentée).

. hématologiques :

N.F. du 12.8.75 : G.B. = 6 300 P.N. = 70%, P.B. = 4%

plaquettes = 210 000

G.R. = 5 370 000 Hb = 11,3g, V.M.C. = 68 μ 3

N.F. du 20.8.75 : G.B. = 5 000 P.N. = 61%, P.E. = 1%, P.B. = 1%

plaquettes = 320 000

G.R. = 5 300 000 Hb = 21,5g, V.M.C. = 74 μ 3

11.8.75 scintigraphie splénique : hypertrophie splénique homogène.

13.8.75 ponction de rate : fond lymphoïde assez stimulé avec quelques grandes cellules hyperbasophiles, d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles. Rares macrophages. Petite plasmocytose. Pas d'érythroblastose.

2 - Pr Revol 20.8.75 : on serait tenté d'évoquer chez ce malade une hypochromie d'ordre inflammatoire, surtout en tenant compte des gonalgies mais, cette hypothèse ne cadre pas avec l'épreuve au Cobalt (très bonne absorption), ni avec le Perls médullaire, ni avec la V.S. (normale pratiquement). Bien que la fuite digestive soit très intermittente, il faut bien revenir à cette hypothèse et on serait tout à fait d'accord pour envisager une exploration abdominale avec splénectomie.

3 - 16.9.75 : après quatre semaines avec huit gluconate ferreux par jour, l'état hématologique s'est à peu près normalisé.

N.F. : G.B. = 4 500 P.N. = 61%; un myélocyte, un métamyélocyte

G.R. = 5 500 000 Hb = 14,5g

plaquettes = 122 000 (plaquettes = 215 000 le 13.10.).

A l'examen : rate toujours à 2 T.D.D.

Lettre au Pr Lejeune. Réponse du Pr Lejeune le 22.9.75 : "je me suis demandé dans quelle mesure on pouvait discuter le rôle des antiinflammatoires dans ces petites spoliations digestives répétées éventuelles. Bien entendu, il reste le problème de la splénomégalie. Peut-on la rattacher à un rhumatisme inflammatoire et discuter un syndrome de Felty? La grosse question est que nous ne sommes pas absolument persuadés que le rhumatisme présenté par ce jeune homme et, qui intéresse essentiellement le genou gauche, est de nature inflammatoire".

b) Splénectomie réalisée le 14.10.75 :

Laparotomie médiane sus-ombilicale. Aucune adhérence.

Foie de couleur et d'aspect sain.

Il existe quelques adénopathies au niveau de la mésentérique supérieure, une est prélevée.

La rate est augmentée de volume et adhère par son rôle supérieur au diaphragme. La libération se fait sans problème après décollement du mésogastre postérieur. Une biopsie de foie est réalisée.

Fermeture de la paroi en un plan au fil métallique sur un redon dans l'hypochondre gauche.

c) Anatomie-pathologique :

- Histologie de la rate : pas d'autre lésion histologique qu'une congestion assez marquée de la pulpe rouge. Les corpuscules de Malpighi dont le nombre et la taille apparaissent normaux, ont un *centre clair volumineux*, mais ne présentent aucune lésion pathologique.

En somme : rate congestive.

- Histologie d'un ganglion mésentérique : on observe une hyperplasie histiocytaire très marquée, mais banale des sinus. Il n'existe aucune anomalie cytologique.

- Histologie du foie : foie normal.

d) Après splénectomie :

1 - Suites opératoires simples.

2 - Le 24.10.75 : le malade va bien. On ne lui donne aucun traitement. Mais, il continue à souffrir de son genou gauche : a eu des radiographies durant son séjour en chirurgie qui n'ont pas montré de lésion osseuse.

V.S. = 7%

N.F. du 15.10.75 : G.R. = 5 770 000 Hb = 14,6g, V.M.C. = 81µ3

G.B. = 13 900 P.N. = 89%, L = 3%, M = 8%

plaquettes = 207 000

N.F. du 21.10.75 : hématocrite = 44,1%

G.R. = 5 090 000 Hb = 13,3g

G.B. = 6 700 P.N. = 77%, P.E. = 1%

plaquettes = 736 000

3 - 18.11.75 : va très bien du point de vue général et hématologique.

N.F. : G.R. = 5 360 000 Hb = 15,3g

G.B. = 7 100 P.N. = 61%

plaquettes = 385 000

Il se plaint toujours de son genou gauche : reverra le Pr Lejeune.

Résumé : Mr GR..., 19 ans, est hospitalisé dans le service en août 1975 pour anémie hypochrome (Hb = 9g/100ml) avec Weber positifs, splénomégalie existant depuis 6 mois, asthénie depuis 2 à 3 mois.

Dans les antécédents : un rhumatisme du genou gauche qui existe depuis l'âge de 11 ans, en relation semble t'il avec un traumatisme survenu à l'âge de 4 ans.

A l'examen, la rate est à 3 travers de doigt. A la formule sanguine : anémie à 4 920 000 avec hémoglobine à 9,5 grammes, leucopénie à 3 900 (P.N. = 68%). Le fer sérique est bas.

Le bilan radiologique se révèle négatif. Un test d'élimination du Cobalt 58 montre une augmentation de l'absorption du fer.

A la ponction de rate, on découvre un fond lymphoïde assez stimulé... On conclue : anémie hypochrome hyposidérémique avec vraisemblablement fuite digestive.

On institue un traitement à base de fer : le taux d'hémoglobine atteint 14,5g.

On demande l'avis du Pr Lejeune qui se demande s'il ne s'agit pas d'un syndrome de Felty mais, il n'y a pas de certitude.

La splénectomie est réalisée en octobre 1975. L'histologie de la rate répond : centre clair volumineux dans les corpuscules de Malpighi...

En novembre 1975, la formule sanguine est parfaite (Hb = 15,3g, G.B. = 7 100 avec P.N. = 61%), l'état général est bon mais, il persiste les douleurs du genou gauche.

B) Les premières splénectomies dans les syndromes de Felty ou de Chauffard-Still :

HANRAHAN et MILLER publient pour la première fois en 1932, les effets bénéfiques d'une splénectomie pour syndrome de Felty.

Leur cas : une femme de 50 ans est hospitalisée pour la première fois le 24 août 1931 pour arthrite évoluant depuis 5 ans environ (à l'examen : déformations de plusieurs articulations avec ankylose des premières phalanges des doigts surtout).

. nodules rouges, sensibles, à la base des premiers orteils sur la face dorsale des pieds, existant depuis un an environ.

. depuis un an sensibilité, voire douleur au niveau de l'hypochondre gauche : à l'examen, on sent une masse à ce niveau, non douloureuse à la palpation, lisse, semblant correspondre à une grosse rate.

. foie à 5 cm sous les fausses côtes.

. amaigrissement progressif de 35 kgs en

5 ans avec lassitude générale, difficultés pour se tenir debout.

Durant l'hospitalisation, présente une température irrégulièrement élevée.

Du point de vue hématologique : G.R. = 3 450 000 Hb = 91%

G.B. = 800 P.N. = 14%, L = 86%

plaquettes = 50 000

On évoque le diagnostic de syndrome de Felty.

Bien que la splénectomie n'ait jamais été réalisée encore dans cette maladie, l'existence d'une splénomégalie et d'une leucopénie marquées, sembla suffisante pour indiquer l'intervention. Celle-ci fut réalisée le 15 septembre 1931, sans difficulté, extirpant une rate égale à trois fois son volume normal.

L'évolution post-opératoire fut bonne, en dehors d'une petite température durant une semaine. La malade se leva le 14^e jour, ses articulations paraissaient moins douloureuses.

Au bout de trois semaines, l'amélioration fut nette. Elle quitta l'hôpital cinq semaines après l'intervention, pouvant se servir de ses mains et marchant correctement.

Du point de vue hématologique :

N.F. du 7.10.1931 : G.R. = 4 940 000 Hb = 78%

G.B. = 3 840

plaquettes = 200 000

du 16.10.1931 : Hb = 85% G.B. = 4 700

Sur le plan anatomique : poids de la rate = 525g

Histologie : corps de Malpighi très grands avec des centres germinatifs en rapport; sinus anormalement dilatés, avec en abondance de grosses cellules contenant des globules rouges en phagocytose. En d'autres endroits, la pulpe rouge contenait de nombreuses cellules de différents types, surtout un grand nombre de cellules du plasma.

En janvier 1932 (4 mois après l'intervention), la malade continua à s'améliorer : plus de température, meilleur état général, articulations plus mobiles et moins douloureuses.

N.F. : G.R. à un chiffre normal,

G.B. oscillant entre 10 000 et 12 000.

CRAVEN, 1934, rapporte le cas d'une femme de 40 ans qui fut splénectomisée pour syndrome de Felty.

Cette malade présentait des douleurs articulaires depuis 4 ans avec déformations, amaigrissement de 18 kgs et plus. A l'examen : adénopathies épithrochléennes et inguinales, rate palpée à 4 cm, foie à 7 cm, pigmentation brun-jaunâtre de la peau.

N.F. : G.R. = 3 000 000 Hb = 11g

G.B. = 2 500 dont P.N. = 52%

Durant les trois premières semaines d'hospitalisation, présenta une température irrégulière entre 37 et 38°C avec douleurs articulaires sévères (main et genou gauches).

La splénectomie fut réalisée. La rate pesait 620 grammes.

L'évolution post-opératoire fut bonne, à part un peu de température à 38-38,5°C. Huit jours après, les globules blancs étaient à 8 500, trois semaines plus tard, les articulations atteintes étaient plus mobiles, avec moins d'œdème; les globules rouges étaient à 5 100 000 avec un taux d'hémoglobine à 11,5g. La pigmentation cutanée disparut complètement.

Elle fut réhospitalisée sept mois plus tard pour des douleurs thoraciques droites en rapport avec une pleurite. Un mois plus tard, présenta un épisode d'arthrite aiguë qui atteignit les épaules et le cou, avec nodules sous-cutanés.

La N.F. était bonne : G.B. = 5 750 dont P.N. = 42%

G.R. = 4 200 000 Hb = 11,6g

mais, les N.F. ultérieures montrèrent une baisse des globules blancs, des polynucléaires neutrophiles et des globules rouges.

Le foie restait hypertrophié mais, les fonctions hépatiques s'améliorèrent.

En somme : effet bénéfique transitoire seulement de la splénectomie sur l'arthrite et la leucopénie, alors que la pigmentation cutanée disparut complètement et que les fonctions hépatiques s'améliorèrent.

REICH (1936) : son observation concerne un homme de 21 ans qui présentait une arthrite depuis l'âge de 15 ans. Il avait maigri. Examen : adénopathies inguinales, splénomégalias, température à 38-39°C. N.F. : G.R. = 3 200 00, G.B. = 7 200 dont P.N. = 28%. On porta le diagnostic de syndrome de Felty. Essai de traitement médical et, deux mois plus tard les G.B. étaient à 5 300 avec 38% de P.N. La splénectomie fut réalisée mais, la température reprit et le malade mourut au 10^e jour post-opératoire. (cité par LEGER et SOURDILLE)

LOEPER, LEMAIRE et PATEL (1937) : ces auteurs rapportent le cas d'une femme de 38 ans qui fut hospitalisée en juillet 1936 pour un rhumatisme chronique déformant et ankylosant, évoluant depuis 7 ans. La malade avait beaucoup maigri.

A l'examen : pâleur importante
amyotrophie étendue
tuméfactions articulaires (genoux, poignets, doigts)
adénopathies inguinales, épitrochléennes et axillaires
rate dure, palpée à 10 cm sous les dernières côtes.

N.F. : G.R. = 3 480 000

G.B. = 6 800 dont P.N. = 71%

Durant son séjour hospitalier de 5 mois, présenta : un épanchement pleural gauche, de la température.

Les N.F. effectuées montrèrent : une baisse des globules rouges, une élévation des globules blancs à 13 000 en septembre 1936.

Avant splénectomie, le taux des polynucléaires neutrophiles était à 75%. De plus, l'état articulaire s'aggrava.

On fit le diagnostic de syndrome de Chauffard-Still et la splénectomie fut réalisée en décembre 1936. La rate pesait 610 grammes.

Evolution post-opératoire : en une semaine, les douleurs et la tuméfaction des jointures diminuèrent, la température se normalisa. L'anémie se corrigea. Quinze jours plus tard, fit une petite phlébite du membre inférieur gauche qui guérit assez bien.

Le pronostic était alors bon mais, survint une broncho-pneumonie massive, bilatérale qui emporta la malade en quatre jours.

En conclusion : "la splénectomie transforma en peu de jours la situation pitoyable dans laquelle se trouvait la malade et mit fin aux atroces souffrances qui, depuis plus d'un an la torturaient; elle fut le signal brusque du relèvement de l'état général et de la cessation des arthrites" mais, quelle déception tout de même...

VILLARET, JUSTIN-BESANCON, RUBENS-DUVAL et BERGERET (1938) :

Une femme de 41 ans souffrait depuis 6 ans d'arthrites avec température, troubles pulmonaires et menstruels. En mai 1937, on découvre chez cette malade une splénomégalie et des adénopathies généralisées.

N.F. : G.B. = 21 000 dont P.N. = 82%. On porta le diagnostic de maladie de Chauffard-Still et la splénectomie fut réalisée en juin 1937. Dès le lendemain, les mouvements articulaires reprirent sans douleur,

l'état général s'améliora. Au 12^e jour post-opératoire, les globules blancs étaient à 15 000 avec 79% de polynucléaires neutrophiles. La guérison apparente se maintint deux mois puis, les tuméfactions articulaires réapparurent. L'état général demeurait satisfaisant mais, survint une nouvelle poussée de la maladie avec adénopathies, amaigrissement, température.

En somme : amélioration relative après splénectomie (cité par LEGER et SOURDILLE).

STERNBERG (1942) : une femme de 45 ans souffrait depuis 7 ans d'une polyarthrite chronique, avec température à 38°C, amaigrissement. Examen : adénopathies inguinales et cervicales, rate palpable, déformations importantes des mains, des doigts et des genoux. La N.F. révéla une leucopénie. On posa le diagnostic de syndrome de Felty. La splénectomie fut réalisée, améliorant peu l'état articulaire mais beaucoup l'état général. (cité par LEGER et SOURDILLE).

HIRSCHBOECK (1946) rapporte deux cas de splénectomie pour syndromes de Chauffard-Still et de Felty :

Cas 1 : une femme de 35 ans fut hospitalisée en octobre 1940 pour arthrite évoluant depuis 4 ans, asthénie, anémie, amaigrissement.

A noter de fréquentes infections du haut appareil respiratoire avec sinusites, stomatites, durant ces années.

Examen : limitation des mouvements des coudes
déformations des articulations des mains et des pieds
oedèmes des chevilles
foie senti à la palpation, non douloureux
rate palpée jusqu'au niveau de la crête iliaque

N.F. : G.R. = 3 750 000 Hb = 9,5g

G.B. = 850 dont P.N. = 0

plaquettes = 130 000

myélogramme : hyperplasie myéloïde importante.

En décembre 1940, présenta une sinusite maxillaire aiguë.

La splénectomie fut réalisée en janvier 1941. La rate pesait 1 150 grammes.

L'évolution post-opératoire fut bonne : l'appétit reprit.

Durant les 6 mois qui suivirent, la malade prit 13,2 kgs. Les articulations devinrent plus mobiles. La sinusite chronique disparut.

En décembre 1945, cinq ans plus tard, la malade avait pris du poids;

la N.F. montrait : G.R. = 4 710 000 Hb = 13,5g

G.B. = 8 500 dont P.N. = 35%

plaquettes = 276 000

Les arthrites s'étaient améliorées et stabilisées.

En somme : excellent résultat, maintenu 5 ans après splénectomie dans un syndrome de Felty (état hématologique normalisé, arthrites améliorées).

Cas 2 : une femme de 49 ans fut hospitalisée pour arthrites évoluant depuis 4 ans atteignant genoux, chavilles, poignets, doigts devenus raides et déformés, en août 1941.

Examen : malade "clouée au lit", incapable de s'asseoir seule
mains typiques d'atteintes rhumatoïde
rate et foie sentis jusqu'au 3 cm sous les dernières côtes.

N.F. : G.B. = 950 dont P.N. = 1%
G.R. = 3 590 000 Hb = 10,2g
plaquettes = 282 000

Moëlle osseuse légèrement hyperplasique avec déviation à gauche
(lignées myéloïdes et érythrocytaires).

La splénectomie fut réalisée en novembre 1941. La rate pesait 525 grammes.

L'évolution post-opératoire fut "tourmentée" : au 4^e jour, hémorragie au niveau de l'incision, au 22^e jour, ascite et oedèmes des chevilles avec température. Au 37^e jour post-opératoire, une réintervention permit de retirer l'abdomen 7 000cc d'un liquide trouble. La malade mourut le jour suivant.

Du point de vue hématologique :

avant splénectomie : G.B. = 1 500 dont P.N. = 2%
plaquettes = 129 000
1^{er} jour après splénectomie : G.B. = 8 400
plaquettes = 269 000
5^e jour : G.B. = 5 000 P.N. = 45%
plaquettes = 424 000

L'autopsie révéla la présence de un litre et demie de liquide purulent dans la cavité abdominale. La veine porte était complètement thrombosée avec dégénérescence purulente au centre du thrombus...

En somme : mort au 38^e jour post-opératoire par infection et thromboses massives dans un syndrome de Still-Chauffard-Felty. Sur le plan hématologique : retour à la normale des chiffres de globules blancs et de plaquettes.

LAYANI (1947) : une femme de 48 ans souffrait depuis 6 ans d'une polyarthrite chronique, progressive et déformante avec température. La rate était palpée à 4 cm. La N.F. montra des G.B. à 11 600 dont 42% de polynucléaires neutrophiles, des G.R. à 4 170 000. On fit le diagnostic de syndrome de Felty et la splénectomie fut réalisée en mai 1946. Les suites opératoires se montrèrent difficiles mais, l'état sanguin et articulaire s'améliora (G.B. = 11 200 avec 71% de polynucléaires neutrophiles).

L'amélioration se poursuivit quatre mois : la marche devint possible mais, un mois plus tard les douleurs articulaires réapparurent.

En somme : amélioration temporaire de l'état fonctionnel et physique, leucocytes à un taux subnormal (cité par LEGER et SOURDILLE).

SOL SMITH & MAS CABE (1948) : (cités par LEGER et SOURDILLE)

Cas 1 : un homme de 52 ans est hospitalisé pour pneumonie droite en février 1941.

Examen : grosse rate

N.F. : G.B. = 3 600 avec polynucléaires neutrophiles à 79%
G.R. = 3 550 000

Les sulfamides guérissent la pneumonie.

En mai 1946, le malade fut hospitalisé de nouveau pour amaigrissement de 7 kgs survenu en cinq mois, la rate était hypertrophiée jusqu'à l'ombilic, les déformations articulaires marquées.

N.F. : G.R. = 3 830 000,

G.B. = 1 450 dont P.N. = 40%.

On fit le diagnostic de neutropénie splénique se rapprochant du syndrome de Felty. La splénectomie réalisée en juin 1946 fut suivie d'une bonne évolution post-opératoire. La rate pesait 1 446 grammes.

En juillet 1946, la N.F. montrait : G.R. = 3 670 000

G.B. = 7 500 dont P.N. = 66%

En novembre 1946, l'état général était bon, le malade avait pris 6 kgs.

Cas 2 : une femme de 59 ans consulte en mars 1945 pour un ulcère cutané au niveau de la cheville gauche, persistant depuis 6 mois. De plus, elle souffrait d'une arthrite atteignant épaules, coudes, genoux depuis 5 ans avec déformations. L'ulcère fut traité médicalement et guérit.

Examen : grosse rate à 3 cm

adénopathies cervicales.

N.F. : G.B. = 2 500 dont P.N. = 32%.

La malade se plaignait de malaises, d'anorexie, d'asthénie, de sécheresse de la langue. La moëlle sternale était hyperplasique. On porta le diagnostic de syndrome de Felty. La splénectomie fut réalisée en mai 1945, la rate pesait 600 grammes. Le lendemain de l'intervention, la N.F. montrait des G.B. à 11 000 avec 61% de P.N.

En août 1945, la malade allait bien, avait pris du poids, les globules blancs étaient à 13 800 avec 68% de polynucléaires neutrophiles. La marche était aisée, la malade se plaignait de douleurs articulaires, cependant moins qu'avant l'intervention.

En somme : excellent résultat hématologique de la splénectomie dans un syndrome de Felty.

ROGERS & LANGLEY (1950) : un homme de 67 ans fut hospitalisé pour :

. une arthrite atrophiante progressive, évoluant depuis 24 ans et atteignant les doigts, les mains, les coudes, les pieds, les genoux et les orteils.

. 5 mois auparavant, la découverte d'une leuconeutropénie (G.B. = 2 500, P.N. = 23%) avec des chiffres de globules blancs oscillant dès lors entre 1 450 et 2 000/mm³.

. asthénie importante, amaigrissement de 11 kgs environ.

Examen : une ulcération à la partie antérieure du palais osseux

rate palpée à 3 T.D.D.

On fit le diagnostic de syndrome de Felty.

Cinq mois plus tard, apparut une anémie hypochrome, suivie d'une température inexpliquée, avec ulcérations de 3 cm de diamètre au niveau des articulations déformées, métacarpiennes et métatarsiennes.

La splénectomie fut réalisée avec quelques réticences en raison de l'existence d'une moëlle hypoplasique. La rate pesait 910 grammes. L'évolution post-opératoire fut compliquée par quelques nausées et vomissements puis, le malade s'améliora et prit du poids.

N.F. au 10^e jour : G.B. = 7 150 P.N. = 76%
plaquettes = 325 000
G.R. = 4 170 000 Hb = 11,2g

au 11^e jour : G.B. = 5 400 P.N. = 40%

Les ulcérations cicatrisèrent complètement en quatre semaines. Cinq mois plus tard, l'état articulaire était bien meilleur. Six mois après splénectomie, la moëlle se révéla normale avec la N.F. : G.B. = 5 700 dont P.N. = 15%, G.R. = 4 830 000 avec Hb = 15,5g. Dix mois après splénectomie, le malade allait bien, n'avait pas d'infection.

A noter que STERNBERG (1942) avait émis l'hypothèse que la splénectomie n'était pas réalisable en cas d'inactivité de la moëlle osseuse, ce qu'infirmait cette observation.

LEGER & SOURDILLE en 1950, ont publié une observation et effectué une revue générale des splénectomies dans les syndromes de Chauffard-Still et de Felty depuis 1932.

Leur observation concerne un homme de 47 ans qui présentait une polyarthrite chronique évolutive fébrile, avec splénomégalie apparue secondairement. Sur le plan hématologique : hyperleucocytose modérée avec polynucléose.

Ces auteurs portèrent le diagnostic de maladie de Chauffard-Still. Après splénectomie, l'état général du malade fut transformé, il reprit l'usage de ses membres dont les mouvements s'effectuèrent avec une bonne amplitude et sans douleur. Quinze mois après splénectomie, l'amélioration persistait, sans température avec une N.F. bonne :
G.R. = 4 310 000, G.B. = 10 000.

RACKOW (1953) rapporte le cas d'un homme de 35 ans. En 1943, à la suite d'un examen médical, on porta le diagnostic d'arthrite rhumatoïde avec leucopénie. En 1950, les articulations du malade étaient dans un mauvais état et, l'examen montra une grosse rate.

Il fut hospitalisé en novembre 1950 dans un état critique avec pneumonie droite : la pénicilline n'eut aucun effet. Au 3^e jour d'hospitalisation, la température demeurait élevée, la N.F. montrait des G.B. à 1 800 avec 79% de polynucléaires neutrophiles. Le traitement antibiotique fut changé. Peu à peu, l'état du malade s'améliora et, une fois les globules blancs atteignirent 5 500 avec 82% de polynucléaires neutrophiles, les signes pulmonaires diminuèrent. Une transfusion de 570 ml de sang frais fut réalisée durant sa convalescence mais, le chiffre des globules blancs restait bas.

La N.F. du mois d'avril : G.B. = 1 450 dont P.N. = 9%
plaquettes = 144 000
Hb = 75%

La splénectomie fut réalisée et l'évolution post-opératoire bonne. Celle-ci n'eut aucun effet sur l'état articulaire, la V.S. restait élevée, les anomalies hépatiques inchangées.

Du point de vue hématologique :

N.F. d'avril, après splénectomie : G.B. = 13 000, P.N. = 88%

N.F. de mai 1951 : G.B. = 7 200 dont P.N. = 54%
plaquettes = 465 000

N.F. de décembre 1952 (20 mois après splénectomie) :

G.B. 11 000 dont P.N. = 64%
Hb = 91%
plaquettes = 280 000.

En somme : bon résultat hématologique maintenu un an et demie après splénectomie dans un syndrome de Felty. "Le malade retrouva du tonus et de l'intérêt pour son avenir".

A rapprocher de ce cas une publication faite par HUTT et RICHARDSON concernant 4 cas (2 malades ayant des ulcérations cornéennes, le 3^e des ulcères chroniques de jambe). Après splénectomie : une amélioration poursuivie des chiffres de neutrophiles survint dans tous les cas, avec élévation significative du pourcentage d'hémoglobine chez 3 malades. Les ulcérations cicatrisèrent et un malade eut une amélioration durable de son arthrite. Un malade fut décrit après l'intervention comme "étant plein d'entrain et travaillant mieux que durant des années".

C) La splénectomie dans le syndrome de Felty, ses résultats depuis la publication de ces premières observations :

- DUCKETT (1963) :

Quatre malades de sa série furent splénectomisés pour syndrome de Felty. Tous avaient une pancytopenie. Deux malades eurent d'excellents résultats et vivaient 4 ans 4 mois et 4 ans 8 mois après l'intervention. Deux malades eurent des résultats immédiats excellents mais, réapparurent chez eux une anémie et une thrombopénie 3 ans 3 mois et 3 ans 4 mois après splénectomie.

- GIBBERD & GILBERTSON (1965) :

Rapportent deux cas.

Cas 1 : la splénectomie a produit une montée de chiffres leucocytaires et plaquettaires en moins de 24 heures et celle-ci s'est maintenue durant les 15 mois qui suivirent. Parallèlement, on observa un bon maintien des chiffres de neutrophiles. L'arthrite s'améliora et le malade fut bien durant un an environ.

Cas 2 : la splénectomie fut difficile en raison de l'existence d'une péricapnite considérable. L'évolution post-opératoire se prolongea avec amélioration régulière de l'état du malade. Les anomalies hématologiques se corrigèrent en premier (augmentation de l'hémoglobine et des leucocytes en moins de 4 heures après l'intervention) avec des fluctuations plus tard. L'arthrite rhumatoïde s'améliora beaucoup et le malade se sentait bien 15 mois après l'intervention.

Ces 2 cas illustrent l'effet bénéfique de la splénectomie, surtout en ce qui concerne les anomalies hématologiques. Dans le premier cas, il existait en outre une anémie hémolytique évidente avec tests négatifs pour la recherche des anticorps anti-hématies; les comptages externes montrèrent que la rate était le site de destruction des globules rouges. L'infection du pied de ce malade guérit complètement après splénectomie.

La revue de 67 cas de splénectomie pour syndrome de Felty publiés dans la littérature, amena cette conclusion : l'intervention a donné "un bon résultat, qui en vaut la peine chez 52 malades". Le chiffre des leucocytes s'élève peu de temps après splénectomie (DE GRUCHY & LANGLEY) avec des réponses après 51 minutes dans un cas. Occasionnellement, les chiffres de leucocytes s'améliorent partiellement et, dans certains cas la montée initiale ne se maintient pas (DE GRUCHY & LANGLEY).

Dans les cas où coexistaient leucopénie et infection, après l'intervention l'augmentation du chiffre globulaire s'accompagnait d'un abaissement des complications septiques.

- GREEN & FROMKE (1966) :

Publient 8 cas de splénectomie pour syndrome de Felty.

6 des 8 malades avaient des infections chroniques en relation avec la leucopénie. Une anémie, le plus souvent sévère, fut mise en évidence chez les 8 malades (taux d'hémoglobine compris entre 8,5 et 10,5g).

Après splénectomie : les globules blancs et surtout les neutrophiles s'élevèrent chez les 8 malades, avec contrôle des infections chez 5 d'entre eux (2 eurent la vie sauvée et les 3 autres guérèrent). Les chiffres globulaires se maintinrent chez 3 malades; un malade redevint leuconeutropénique, 2 autres neutropéniques seulement.

L'arthrite rhumatoïde demeura inchangée dans 7 cas : elle ne fut en tout cas pas plus évolutive et, dans un cas se stabilisa dans l'année qui suivit l'intervention.

En somme : les effets les plus spectaculaires furent dans la réponse des infections réfractaires, qui coïncida avec la correction de la leucopénie.

- COLLIER & BRUSH (1966) :

Publient 6 cas.

4 des 6 malades présentaient des infections sévères à l'origine de leur hospitalisation; les 2 autres étaient surtout leucopéniques. En outre, un malade avait une anémie sévère, 2 une anémie modérée; 3 malades présentaient une légère thrombopénie.

Anémie et thrombopénie furent corrigées par la splénectomie. Les globules blancs s'élevèrent dès les premières 24 heures après splénectomie et atteignirent leur maximum le 3^e jour pour rediminuer jusqu'à la 2^e semaine. A la fin du premier mois, le nombre total de leucocytes se maintenait à un chiffre basal. Les valeurs des neutrophiles sont parallèles dans leur réponse à celles des globules blancs. Les chiffres obtenus étaient à peu près normaux, quoi que persistait une relative neutropénie. Mais, il faut noter que les valeurs absolues des neutrophiles sont plus grandes en post qu'en pré-opératoire, les chiffres de neutrophiles augmentant en réponse à une infection, ce qui fut démontré chez 2 malades (pneumonie 2 et 4 ans respectivement après splénectomie avec des réponses à 70 et 80% de P.N.).

La moëlle osseuse se normalise chez les 4 malades étudiés, avec apparition nette de neutrophiles matures (par rapport aux formes immatures notées avant splénectomie chez certains d'entre eux).

Nos 6 malades étaient toujours en vie et eurent une excellente réponse clinique et hématologique, apparemment permanente, comme le montrèrent les études ultérieures. Cependant, la splénectomie n'eut aucun effet sur l'évolution clinique des arthrites.

- O'NEILL & SCOTT (1968) :

Rapportent 14 cas de syndrome de Felty avec splénectomie dans 6 cas.

Sur les 6 malades opérés :

- . un malade mourut rapidement
- . du point de vue hématologique :

4 malades eurent d'excellentes réponses avec normalisation des chiffres globulaires (suivis de 2 à 6 ans)

1 malade eut une bonne réponse immédiate mais, la neutropénie persista, avec peu d'infections cependant (P.N. à 12% avec 8 600 G.B. 2 ans après)

1 malade n'eut aucune réponse, sa moëlle étant hypoplasique avant l'intervention : il déclina peu à peu et mourut 4 ans plus tard d'infections sévères avec leucopénie prononcée + thrombopénie.

- . du point de vue de l'arthrite :

Chez 4 malades : amélioration définitive

Chez 2 malades : arthrite pratiquement inchangée, 2 et 4 ans après splénectomie.

Sur les 8 malades non splénectomisés :

. 4 malades moururent : 1 mois, 7 ans, 12 ans et 13 ans plus tard respectivement, avec leuconeutropénie progressive + thrombopénie (3 moururent de pneumonie, 1 d'abcès pulmonaire).

. 4 malades vivaient toujours, l'arthrite demeurant inchangée chez 3 d'entre eux, continuant d'évoluer chez le 4è; 2 malades allaient bien, un autre montrait une neutropénie marquée mais refusait la splénectomie.

- SANDUSKY & RUDOLF (1968)

9 cas de splénectomie pour syndrome de Felty :

Dans tous les cas, sauf un, globules blancs et polynucléaires neutrophiles s'élevèrent immédiatement après splénectomie.

Cas 1 : 3 ans et demie après splénectomie, G.B. = 9 200 avec P.N. = 56%

6 ans après : G.B. = 6 200 avec P.N. = 36%

6 ans et demie après : G.B. = 4 900-5 500 avec des pourcentages de P.N. variant de 15 à 20%. La moëlle osseuse montra la présence de blastes. Une possible leucose entraîna la mort du malade.

Cas 2 : 4 ans après splénectomie : G.B. = 8 400 avec P.N. = 39%

10 ans après : le malade allait bien.

Cas 3 : 1 an après splénectomie : G.B. = 8 100 avec P.N. = 38%
Hb = 16,6g; plaquettes = 491 000
plus d'infection depuis l'intervention
arthrite bien contrôlée.

Cas 4 : 8 mois après splénectomie : G.B. = 3 300 P.N. = 23%
(au 10è jour : G.B. = 4 000 avec P.N. = 37%)

1 an après : mort à la suite d'une grosse infection pulmonaire.

A noter que ce malade avait reçu beaucoup de médicaments dans les années précédant l'intervention dont des sels d'or, de la phénylbutazone et des moutardes azotées.

Cas 5 : 6 mois après splénectomie : G.B. = 8 200 dont P.N. = 26%
résultat satisfaisant.

Cas 6 : 6 mois après l'intervention : G.B. = 13 000 dont P.N. = 74%
arthrite un peu améliorée avec bon effet de l'acide acétylsalicylique.

Cas 7 : mort 1 mois après splénectomie d'une cause inconnue.

Cas 8 : dans l'évolution post-opératoire : atélectasie du lobe inférieur gauche avec pneumonie

4 mois après splénectomie : G.B. = 11 500 dont P.N. = 39%, Hb = 14,6g.

Cas 9 : 6^e jour post-opératoire : G.B. = 6 000 dont P.N. = 83%
complications post-opératoires : infection de la plaie, hypoprotéïnémie, persistance d'un ulcère fessier, nombreuses lésions cutanées par artérite, hémorragies intestinales et, mort au 54^e jour.

A noter que les infections entraînèrent une leucocytose à la N.F.

- HARBORD & HOMI (1970) :

Une observation.

Une femme de 51 ans, atteinte d'un syndrome de Felty (G.B. = 1 830, plaquettes = 60 000, Hb = 9g/100 ml), est hospitalisée pour des diarrhées persistantes. Celles-ci durèrent 4 semaines; la malade fit une hématomélose pour laquelle reçut plusieurs transfusions.

Elle subit une splénectomie. Au 2^e jour post-opératoire, l'ECG montra des signes d'ischémie antérolatérale. Au 22^e jour, présenta des signes cliniques évidents d'abcès sous-phrénique gauche. L'état de la malade se détériora rapidement. Au 24^e jour, réintervention : au cours de l'anesthésie, de grosses quantités de sécrétions mucopurulentes furent aspirées de la trachée. La malade fut maintenue sous respiration assistée. La radiographie pulmonaire révéla après l'intervention, un pneumothorax gauche avec une grosse opacité dense occupant toute la moitié inférieure du poumon droit. La malade fut drainée...

La malade put être extubée, s'assit dans son lit. 37 jours plus tard, présenta un pneumothorax droit avec hypotension, élévation des SGOT. Elle mourut 9 jours après, en dépit d'une thérapeutique intensive avec respiration assistée. L'autopsie révéla la présence d'un abcès fécaloïde au niveau des deux bases pulmonaires, un infractus du myocarde aigu du ventricule gauche, des thromboses veineuses portales et spléniques, de multiples infarctus du foie.

- BARNES & Col. (1971) :

Plusieurs cas de splénectomie :

. parmi les malades dits "sévères" :

Cas 1 : bonne réponse immédiate, rechute à 3 mois, rémission spontanée et complète à 3 ans et 3 mois, en vie 8 ans et 3 mois après la splénectomie.

Cas 2 : bon résultat maintenu, en vie 14 ans et demie après l'intervention en dépit d'une arthrite rhumatoïde active.

Cas 3 : bonne réponse immédiate, rechute à 3 mois, amélioration spontanée 5 ans plus tard, en vie 5 ans et demie après l'intervention.

Cas 5 : bonne réponse immédiate mais mort à 4 mois d'une infection probablement.

Cas 6 : bonne réponse immédiate, rechute à 3 mois, mort à 15 mois.

Cas 8 : mort 13 jours après la splénectomie par thrombose portale.

Cas 9 : bonne réponse immédiate, rechute à 28 jours, en vie à 10 mois.

. parmi les malades dits "modérés" :

Cas 12 : bon résultat immédiat, en vie 2 ans et demie après l'intervention, mais avec neutropénie sévère.

Cas 13 : pas de réponse immédiate, mort à 15 mois par atteinte rénale.

. parmi les malades "peu atteints" :

Cas 15 : bon résultat maintenu, en vie à 6 ans.

- MOORE & Col. (1971) :

Décrivent 15 cas qui furent suivis de 1 à 13 ans et demie (nouvelles informations sur les 9 cas publiés précédemment par SANDUSKY et publication de 6 nouveaux cas).

Les chiffres des neutrophiles se normalisèrent en 48 heures chez 12 malades et 10 d'entre eux maintinrent des valeurs normales sur des périodes de 1 à 13 ans et demie; les 2 autres malades moururent (un à 54 jours d'une hémorragie intestinale avec infection, l'autre à 22 jours d'une probable septicémie).

3 malades demeurèrent neutropéniques, à noter que 2 d'entre eux avaient dans leur moëlle, avant intervention, une élévation marquée des lymphocytes (72 et 80% respectivement).

9 malades avaient des infections répétées avant splénectomie : 5 d'entre eux furent bien améliorés avec atténuation de la fréquence des infections, leurs chiffres de polynucléaires neutrophiles se situant à des valeurs normales.

Discussion : alors que la splénectomie était considérée comme bénéfique dans le syndrome de Felty, nous constatons que cette affirmation provenait de rapports discutant sur de petites séries, suivies peu de temps. En 1968, SANDUSKY & Col. revirent 104 cas de splénectomie pour syndrome de Felty (MASON, COLLIER, GIBBERD, GREEN, HAHN, HUME) et constatèrent que seulement 56 cas avaient été suivis 6 mois ou plus. 31 autres cas ont été publiés depuis et suivis prudemment plus de 6 mois (BLENDIS, O'NEILL, RUDERMAN). Les chiffres de polynucléaires neutrophiles se normalisèrent dans 60 à 70% de ces cas (66û de succès en ce qui nous concerne). En plus de la réponse hématologique à la splénectomie, il est question de l'efficacité de celle-ci dans la réduction du nombre des infections post-opératoires (RUDERMAN).

- DESHAYES & HOUDENT (1973)

Effectuent une revue de 192 cas publiés dans la littérature depuis 1958 :

Evolution comparative :

103 splénectomisés	:	72 non splénectomisés
survivants.....83 (80,5%)		survivants.....58 (80,5%)
avec infection... 7		avec infection... 6
avec leucopénie..19		avec leucopénie..17
guérison.....57		
(31 avec un recul supérieur à 2 ans).		

Causes des décès :

103 splénectomisés	:	72 non splénectomisés
décès par infection.....13		décès par infection.....10
survivants avec infection. 7		survivants avec infection. 6
20		16
décès par leucopénie..... 3		décès par leucopénie..... 0
survivants avec		survivants avec
leucopénie.....19		leucopénie.....17
22		17

Causes des décès :

103 splénectomisés	:	72 non splénectomisés
20 décès (19,5%)		14 décès (19,5%)
par infection...13		par infection...10
par leucopénie.. 3		par leucopénie.. 0
divers..... 4		divers..... 4

Le chiffre des leucocytes s'élève dans les heures qui suivent l'intervention, après un pic au 3^e jour et une chute passagère au 15^e jour, il se stabilise généralement à la fin du premier mois. Ailleurs, l'augmentation est progressive ou après une rechute passagère (MASON).

Cependant, la surveillance prolongée plusieurs années, a montré que le bénéfice immédiat de la splénectomie est assez variable : tantôt il reste acquis pendant des années, tantôt il va en se dégradant, le taux des granulocytes revenant à des valeurs identiques ou à peine supérieures à celles existant avant l'intervention. Parfois, la leucopénie est corrigée mais pas la granulopénie.

Sont, par contre, favorablement influencés l'anémie par séquestration splénique ou hémolyse, la thrombopénie, si présentes et les troubles de la granulopoïèse au niveau de la moëlle osseuse (MASON).

Le résultat, en ce qui concerne les infections, n'est pas constant (Cf. tableaux), leur caractère récidivant en dépit de la splénectomie et quel que soit le résultat hématologique, montre que les échecs sont possibles.

En ce qui concerne les décès, à distance la splénectomie semble moins spectaculaire qu'on ne le pensait autrefois : elle ne met à l'abri ni des complications hématologiques, ni des complications infectieuses. Cependant, il faut tenir compte du fait que les malades opérés sont en général les plus sévères, en particulier ceux dont l'évolution spontanée aurait été probablement mortelle.

- PERRY & BAYRD (1974) :

Rapportent un cas assez particulier.

Un homme de 49 ans fut splénectomisé en 1971 pour syndrome de Felty (arthrite rhumatoïde depuis 11 ans, infections à répétition depuis 3 ans, leucopénie à 1 300 avec 2% de P.N.). Après intervention, durant 2 ans, les globules blancs ne dépassèrent pas 2 800 mais, le malade ne refit pas d'infection.

Il fut réhospitalisé en février 1973 pour de la température avec toux, anorexie, amigrissement, pneumonie.

A l'examen : gros signes pulmonaires

foie palpé à 7 cm

N.F. : G.B. = 2 000, P.N. = 29%

Radiographie pulmonaire : image hilairale droite.

Cultures de crachats : présence de pseudomonas aeruginosa.

La température atteignit 40,2°C avec frissons.

Mise en route d'un traitement antibiotique.

Les prélèvements sanguins montrèrent une neutropénie toujours marquée et l'absence de corps de Howell-Jolly ou d'autres signes d'un état post-splénectomie. La scintigraphie révéla la présence d'une grosse masse gauche qui ressemblait à une rate.

Une intervention fut réalisée fin février 1973 en raison du mauvais état du malade. L'intervention permit la découverte d'une rate

accessoire pesant 1 040 grammes dans l'hypochondre gauche avec 40 splénules accessoires. Au 1er jour post-opératoire, les globules blancs étaient à 9 700 avec 64% de polynucléaires neutrophiles. La température disparut, ainsi que les signes pulmonaires. En octobre 1973, le malade était dans un état satisfaisant avec G.R. = 5 200, P.N. = 8% et lymphocytes = 81%.

- DESHAYES & DRESH (1974) :

Publient deux cas dont une splénectomie.

Sur le plan hématologique, il existait seulement une leuconeutropénie (sans anémie, ni thrombopénie). La splénectomie fut suivie de la correction de la leucopénie mais pas de la neutropénie.

Une exploration isotopique des leucocytes marquées "in vitro" au Chrome 51 a montré avant splénectomie : une production quotidienne de granuleux faible avec margination excessive, et séquestration splénique massive.

Après splénectomie, la répartition des polynucléaires se normalisa, le compartiment marginal passant de 84 à 25% (normal 50 à 60%), mais la production des granuleux resta faible. Un trouble qualitatif des polynucléaires fut mis en évidence, par comparaison de la cinétique des polynucléaires autologues et homologues marqués "in vitro" : les granuleux du donneur marginaient bien, ceux de la malade marginaient peu.

Sur le plan clinique, la splénectomie n'a pas empêché la récurrence de l'ulcération de jambe, cicatrisée dans les suites opératoires, ni le développement d'une suppuration extensive à ce niveau. La malade décéda au cours d'une intervention pour mise à plat du foyer suppuré de jambe, 22 mois après l'intervention.

- FABRI & Col. (1974) :

De janvier 1949 à juillet 1973, 34 splénectomies furent réalisées pour syndrome de Felty, aux "Ohio State University Hospitals".

- RILEY & ALDRETE (1975) :

Publient 5 cas de splénectomie pour syndrome de Felty, qui furent suivis de 1968 à 1972.

Etablissant le diagnostic de syndrome de Felty, tous les malades présentaient :

- . une arthrite rhumatoïde évoluant depuis 20 ans et plus
- . une splénomégalie sans autre cause
- . une leucopénie avec un chiffre de leucocytes inférieur à 3 500 et des polynucléaires neutrophiles à un chiffre absolu inférieur à 2 000.

Analyse :

- . âge : moyenne de 61 ans (55 à 66 ans)
- . sexe : 3 hommes et 2 femmes
- . Hépatomégalie présente chez 3 malades
- . infections à répétition chez les 5 malades
- . adénopathies inguinales et axillaires
- . anémie avec hématokrite inférieur à 30% chez 4 malades sur 5.

Tous les malades quittèrent l'hôpital 16 jours après l'intervention. Le chiffre des leucocytes s'éleva peu à peu pour se normaliser environ 72 heures après l'opération. La neutropénie persista chez un malade, la leucopénie chez un autre. La tendance aux infections répétées disparut chez les 5 patients. L'arthrite rhumatoïde demeura inchangée.

Tableau : Les facteurs hématologiques avant et après splénectomie; poids de la rate enlevée.

malade :	avant,	après :	G.B. chiffre :	% de :	plaquettes :	Hte :	poids de la
:	splénectomie :	par mm3	P.N. :	:	:	:	rate en gram.
E.R.	avant	700	9	200 000	27	900	
	après	13 400	62	610 000	35		
H.H.	avant	1 900	8	124 000	26	800	
	après	4 900	20	598 000	30		
L.W.	avant	900	4	169 000	27	920	
	après	2 000	30	871 000	29		
W.C.	avant	2 500	7	269 000	38	460	
	après	4 100	6	520 000	42		
W.L.	avant	1 200	2	240 000	34	600	
	après	3 000	40	680 000	36		

Commentaires : la plupart des cas rapportés dans la littérature révèlent que la splénectomie corrige, au moins partiellement, la pancytopenie et la susceptibilité aux infections des malades atteints de syndrome de Felty, *leur donnant ainsi de meilleures chance de survie.*

Le concept chirurgical de base, que le bénéfice à long terme de l'intervention doit surpasser les risques de l'intervention en elle-même, est vrai dans le cas de la splénectomie pour syndrome de Felty.

- Thèse de B. ALLARY (1976) :

La splénectomie est régulièrement efficace sur les ulcères de jambe qui cicatrisent rapidement, ou tout au moins régressent (DASS).

- KLOFKORN & Col. (1976) :

Rapportent un cas peu habituel.

Une femme de 48 ans souffrant d'un syndrome de Felty, fut hospitalisée pour hématomèse.

Antécédents : aucun trouble hépatique
pas de notion d'absorption d'alcool
A l'examen : foie non senti
rate palpable jusqu'à l'ombilic
nombreux nodules rhumatoïdes
N.F. : G.B. = 1 300 dont P.N. = 6%
plaquettes = 108 000 Hb = 10,9g

Le transit gastro-duodéal montra l'existence de plusieurs varices oesophagiennes. Une artériographie coeliaque et splénique montra : une large artère splénique, de grosses veines spléniques et d'importantes varices oesophagiennes.

La splénectomie fut réalisée 30 jours après l'hémorragie. La rate pesait 1 140 grammes, le foie, à l'intervention, apparut normal, la pression dans la veine porte était de 39 cm d'eau avant splénectomie et de 18 cm après. L'histologie de la rate révéla des signes d'infarctus.

Après l'intervention, les chiffres de globules blancs augmentèrent à 6 100 avec 63% de polynucléaires neutrophiles. L'abcès de la cuisse gauche, présent avant intervention, guérit lentement et complètement. Les hémorragies cessèrent. Un nouveau transit gastro-duodéal montra la nette diminution de la taille des varices oesophagiennes. Les enzymes (SGOT, LDH, phosphatases alcalines) demeurèrent un peu élevées.

6 cas semblables furent retrouvés dans la littérature (2 cas de BLENDIS, 2 cas de RITLAND, 1 cas de BARNES, 1 cas de ELLMAN). 4 malades furent splénectomisés, un autre eut, en plus de la splénectomie un shunt spléno-rénal. 2 patients moururent (un, deux semaines après d'une septicémie à Gram-, le deuxième, six mois après d'une hémorragie). 3 malades qui avaient saigné avant l'intervention, ne saignèrent plus après. Un malade ne fut pas splénectomisé et mourut d'une hémorragie massive trois jours après une laparotomie avec ligature des varices.

IV L'INTERET DES AUTRES THERAPEUTIQUES DANS LE SYNDROME DE FELTY

A) La corticothérapie :

ALLARY : elle a été présente dès 1951 sous forme d'ACTH puis, a été remplacée par la cortisone et ses dérivés.

GIBBERD : les corticoïdes peuvent être d'un certain intérêt pendant une courte période mais, n'affectent pas de façon significative la leucopénie.

COLLIER & Col. : nous confirmons l'impression que les résultats des hormones corticostéroïdes sont inconstants, car ne produisant pas de réponse leucocytaire ou neutrophilique ou, seulement une réponse temporaire. De grosses doses sont nécessaires pour donner des réponses, et une thérapie à long terme conduirait à des effets indésirables.

SANDUSKY & RUDOLF : 4 malades reçurent des corticoïdes avant la splénectomie, un mois pour un, 2 autres durant 6 mois et le 4^e durant un an après découverte de la leucopénie. Aucun effet favorable ou stabilisant sur la leucopénie fut obtenu.

BARNES & Col. :

- 8 des 9 malades "sévéres" furent traités par des corticoïdes. 6 reçurent de la prednisolone à la dose de 20 mg par jour ou plus durant un mois : 2 s'améliorèrent temporairement durant 11 et 8 mois respectivement, les autres ne s'améliorèrent pas et subirent une splénectomie. 2 patients reçurent moins de 20 mg par jour, sans résultat, et furent splénectomisés plus tard.

- Parmi les 5 malades "modérément atteints" : un malade suivi pendant 7 ans, reçut de la prednisone à la dose de 10 à 20 mg par jour pendant 6 mois avant réduction des doses, il s'améliora de façon permanente sur les plans hématologiques et cliniques. Une autre rémission survint, apparemment spontanée chez un patient, qui continua à recevoir les mêmes petites doses de prednisone (7-5 mg par jour) commencées 7 ans avant que ne survienne la chute des globules blancs.

- Parmi les 7 malades "peu atteints" : un malade seulement reçut des corticostéroïdes à hautes doses, sans aucune amélioration. Il mourut brusquement de bronchopneumonie.

Comme dans les autres séries, le bénéfice des corticostéroïdes est variable, peu spectaculaire. Un malade peu atteint a été guéri par la prednisone, ainsi qu'un patient rapporté par PENGELLY, ce qui indique que la corticothérapie peut avoir un succès parfois.

DESHAYES & HOUDENT : on a attribué à la corticothérapie un certain nombre de résultats positifs, et quelques auteurs dont MENKES & Col. ont, en effet, observé sous ACTH ou cortisone la normalisation de l'état hématologique et même la régression de la splénomégalie. Cependant, il faut souligner que la corticothérapie n'est pas sans danger, puisque en inhibant la margination des leucocytes, elle s'oppose à leur mobilisation et, que de ce fait elle diminue la résistance des sujets devant l'infection ; elle peut non seulement être inefficace, mais aussi dangereuse.

ROBERTSON & CROZIER rapporte le cas d'une femme de 75 ans, atteinte d'un syndrome de Felty.

A l'examen : rate palpée à 10 cm
foie à 3 cm.

N.F. : Hb = 4,8g

G.B. = 2 100 dont P.N. = 46%

plaquettes = 90 000.

La malade fut prudemment transfusée et l'on instaura un traitement par prednisone. Les doses furent peu à peu réduites et arrêtées : le taux d'hémoglobine diminua alors de 3 grammes. La prednisone fut reprise avec des transfusions et les doses augmentées à 30 mg par jour. Le taux d'hémoglobine s'éleva de 2,4 g en 4 jours et atteignit 13,8g en 6 semaines.

La patiente demeura leucopénique et thrombopénique. Cependant, à partir de la 67^e semaine de traitement, la rate diminua de volume et le chiffre des globules blancs commença à monter. A la 92^e semaine, la rate était à 4 cm et la N.F. montra : Hb = 13,6g/100 ml, G.B. = 5 200 et plaquettes = 118 000.

La thérapeutique stéroïde a une place incertaine dans le syndrome de Felty. PENGELLY en 1966 décrivit un malade qui présenta une rémission complète, qu'il attribua à la réduction de l'hyperplasie du système réticuloendothélial par la prednisolone. En revoyant la littérature, il apparaît certain que seulement une proportion des patients atteints de ce syndrome, bénéficient de ce traitement avec succès.

ALLARY (thèse) : en dehors de l'action hématologique de la corticothérapie, il faut noter l'effet généralement bénéfique sur le syndrome articulaire (RUDERMAN) mais, il faut tenir compte aussi des contre-indications habituelles et des complications surtout infectieuses et digestives.

B) Les autres thérapeutiques médicamenteuses :

1 - WIMER & SLOAN (1973) rapportent le cas de 3 hommes souffrant d'un syndrome de Felty, qui furent traités à long terme par de la testostérone.

Les doses de départ étaient : 600-800 mg par semaine. Elles furent diminuées peu à peu jusqu'à des taux de 200 à 1 200 mg par mois. Le traitement fut bien supporté. Le taux d'hémoglobine se normalisa en 2 à 3 mois, les polynucléaires neutrophiles atteignirent un chiffre normal chez 2 patients en 24 et 20 mois respectivement, et ces valeurs se maintinrent aussi longtemps que des doses adéquates furent données.

La neutropénie réapparut chez un malade à cause d'une interruption du traitement pour troubles cardio-pulmonaires. La splénomégalie clinique disparut chez un patient et diminua de volume à la scintigraphie chez un autre. Les ulcères de jambe guérèrent dans 2 cas.

En somme : effet bénéfique de la testostérone dans 3 cas de syndrome de Felty mais, d'une part cette thérapeutique ne peut être utilisée chez la femme et, d'autre part ces résultats ne furent pas confirmés par d'autres auteurs.

2 - Le lithium :

GUPTA & Col. ont publié une étude dans laquelle 10 malades présentant un syndrome de Felty furent traités par du Carbonate de lithium, celui-ci étant administré par voie orale durant 6 semaines, aux doses de soit 600 mg par jour, soit 900 mg par jour.

Ces auteurs constatèrent que les patients recevant les plus hautes doses, eurent statistiquement une élévation significative du chiffre de leurs granulocytes dès la première semaine de traitement. Les effets secondaires restaient minimes et transitoires. Les malades ne firent pas d'infection. Un patient splénectomisé, qui avait présenté une rechute avec réapparition de la leucopénie, après le traitement par lithium montra une augmentation des globules blancs et une amélioration de ses infections.

KAPLAN essaya le lithium chez 2 patients avec syndrome de Felty aux doses de 900 mg par jour. Les 2 malades présentèrent des signes secondaires (irritabilité, changements de personnalité) tels chez l'un d'eux, que les doses durent être abaissées. Il n'y eut aucune élévation significative des taux de globules blancs dans les 2 cas, pas d'amélioration de l'empyème récalcitrant du premier malade, ni de l'ulcère de jambe du second.

C) La radiothérapie splénique :

Dans l'espoir de réduire le volume de la rate, elle a été utilisée mais, elle a toujours été inefficace, aggravant même passagèrement la leucopénie. (ELIAS & Col., MENKES & Col., cités par DESHAYES & HOUDENT).

D) Quelques cas de rémissions spontanées sont à signaler :

- LUTHRA & Col. (1975) :

Une femme de 67 ans, souffrant d'une arthrite rhumatoïde depuis 1954, traitée par prednisone puis chloroquine, présenta en 1957 une kératoconjonctivite sèche. En 1965, on découvrit à l'examen clinique une hépatomégalie, une splénomégalie à 3,5 cm, une leucopénie à 1 400 à la formule sanguine.

En 1967, la rate était à 6 cm, les déformations articulaires importantes, la leucopénie persistait. En 1968 : présenta de la température avec frissons, sans effet du traitement antibiotique.

Puis, l'arthrite rhumatoïde ne s'aggrava plus, les déformations articulaires se stabilisèrent, la rate et le foie diminuèrent de volume tant à la palpation qu'à la scintigraphie, les chiffres de leucocytes se normalisèrent.

- BARNES & Col. (1971) :

Dans le groupe des malades "peu atteints", 2 malades qui ne reçurent aucun corticostéroïde jusqu'au diagnostic de syndrome de Felty, présentèrent une rémission hématologique spontanée, avec diminution de volume de la rate dans un cas.

V QUELS CRITERES UTILISES POUR POSER L'INDICATION DE SPLENECTOMIE DANS LE SYNDROME DE FELTY :

A) Des critères cliniques tout d'abord :

1 - L'arthrite :

Bien que CHEVALLIER, au sujet de la splénectomie écrivit en 1930 : "peut-être vaudrait-elle la peine d'être tentée; on sait que chez les splénomégaliques les manifestations associées s'atténuent après l'ablation de la rate. Bien que le déterminisme d'une telle action soit actuellement impossible à comprendre, il n'est pas impossible que l'opération fasse régresser les arthropathies" et en dépit de quelques effets favorables de la splénectomie sur l'arthrite, celle-ci ne saurait être une indication pour l'intervention (Cf. ci-dessus).

2 - La splénomégalie :

La première splénectomie publiée par HANRAHAN & MILLER fut effectuée en raison d'une splénomégalie importante, avec leucopénie marquée.

Des explorations paracliniques sont certainement nécessaires pour poser l'indication d'intervention.

3 - Les autres symptômes rencontrés plus ou moins constamment dans le syndrome de Felty :

- L'existence de varices oesophagiennes avec ou non hémorragies (KLOFKORN) est une indication possible de splénectomie dans le syndrome de Felty. En effet, plusieurs études ont montré une augmentation du flux total de sang par l'artère splénique chez les malades présentant une splénomégalie dans le cadre d'un syndrome de Felty, conduisant à une élévation des pressions veineuses et, dans un cas de BLENDIS ce fut la principale cause de l'hypertension portale.

Cependant, quelques malades avaient à l'évidence, une élévation modérée de la résistance capillaire présinusoidale hépatique.

- L'existence d'infections à répétitions avec mauvais état général :

BARNES : les malades qui rechutent semblent avoir une meilleure chance de survie qu'avant la splénectomie aussi, nous pensons que celle-ci demeure le traitement de choix des malades ayant de sévères

infections. Nous signalerons et insisterons sur le fait que dans cette série :

splénectomies	. sur 9 malades "sévères" : il y eut 7
il y eut 2 splénectomies	. sur 5 malades "modérément atteints" :
UNE seule splénectomie.	. sur 7 malades "peu atteints" : il y eut

DESHAYES & HOUDENT : si les infections mineures justifient l'abstention et la surveillance, les formes graves et répétées constituent une indication valable à l'intervention chirurgicale, en dépit des risques d'échecs dans les suites immédiates ou lointaines. Globalement, on peut dire qu'en présence d'un syndrome de Felty, l'attitude à adopter sera aussi longtemps que possible conservatrice, et on ne prendra la décision de splénectomie que si la leucopénie ou l'infection constituent des menaces immédiates sur le plan vital.

MOORE (1971) : nous recommandons la splénectomie chez les malades présentant des infections récurrentes.

CROSBY (1973) : beaucoup de patients présentent des infections à répétition et, l'intervention doit être prise en considération pour de tels sujets, elle peut les sauver. Cependant, ces infections ne semblent pas liées à la destruction des granulocytes par la rate. Comment la splénectomie améliore-t-elle les infections du syndrome de Felty? On ne sait. Quelques éléments de la fonction de la rate demeurent non élucidés.

- L'existence d'ulcérations :

Nous avons vu ci-dessus que la splénectomie est souvent efficace sur les ulcères de jambe qui cicatrisent rapidement (DASS).

CROSBY : les ulcères indolents avec splénomégalie représentent une autre lésion où l'intervention de la rate a une signification. Cette association a été observée dans beaucoup de désordres hématologiques. La splénectomie est souvent suivie d'une cicatrisation rapide de tels ulcères, même les ulcères indolents de la cornée (HUTT & Col.).

B) Des critères hématologiques ou biologiques :

1 - La leuconeutropénie :

Il est bon de souligner que les idées ont beaucoup évolué depuis une vingtaine d'années, fonction bien sûr des résultats apportés par la splénectomie, et du développement des techniques.

LAYANI en 1947 écrivait : "la splénectomie n'a pas d'indication valable dans un rhumatisme splénomégalique simple *sans leucopénie*".

COLLIER (1966) : nous pensons que la splénectomie est indiquée chez les malades avec syndrome de Felty ayant une *leucopénie marquée*, surtout s'associée à une infection.

SANDUSKY & Col. (1968) : le mécanisme de la neutropénie dans le syndrome de Felty n'est pas établi, et une thèse courante et attirante postule la présence d'anticorps antileucocytaires avec destruction des polynucléaires neutrophiles, premièrement par la rate. Ceci est analogue à la séquestration splénique des plaquettes recouvertes d'anticorps dans le purpura thrombopénique idiopathique.

BARNES & Col. : la leucopénie seule n'est pas une indication pour la splénectomie, (RUDERMAN & Col.) : seulement un de nos patients subit une splénectomie pour leucopénie sans infections sérieuses, la chute des globules 4 mois plus tard et le développement de nouvelles infections, confirme cette conclusion. Tout confirme le fait que la neutropénie

seule ne justifie pas l'intervention.

MOORE & Col. (1971), RILEY (1975) : la plupart des auteurs attribuent la leucopénie à un état d'hypersplénisme et, sur cette base la splénectomie a été fréquemment réalisée.

DUCKETT (1963) écrit que le terme d'hypersplénisme est généralement accepté pour désigner un état hématologique anormal, avec suractivité de la rate.

Les éléments cliniques essentiels sont :

- . une splénomégalie (en général)
- . une cytopénie périphérique
- . une moëlle normale ou hypercellulaire
- . des symptômes en relation avec ces

anomalies.

DUCKETT inclue le syndrome de Felty dans le cadre des hypersplénismes secondaires : le terme d'hypersplénisme secondaire étant appliqué à une variété de syndromes, dans lesquels il y a soit, une implication directe d'un tissu de la rate par le processus pathologique soit, les fonctions de la rate sont altérées en produisant une cytopénie. L'étiologie de l'hyperfonction splénique est incertaine. La théorie de DOAN de séquestration et phagocytose des cellules sanguines et des plaquettes par la rate, a été largement acceptée mais, *un facteur autoimmunitaire* est apparent dans beaucoup de cas.

DESHAYES & HOUDENT (1973) : grâce au marquage isotopique des polynucléaires au Chrome 51, on peut suivre par comptage externe le rayonnement, connaître la cinétique des granulocytes et mesurer leur durée de séjour intravasculaire. Ces auteurs concluent : les leucocytes ont une durée de vie normale et ne semblent pas fragilisés par d'éventuels anticorps antileucocytes; la leuconeutropénie qui n'est pas proportionnelle au volume de la rate (RUDERMAN & Col.) ne relève pas de l'hypersplénisme, mais d'une margination excessive des granulocytes qui se réalise au niveau du système réticuloendothélial, et préférentiellement de la rate. Il est possible que d'autres facteurs extraspléniques interviennent aussi, ce qui expliquerait que la neutropénie persiste parfois après la splénectomie. Compte-tenu de l'incertitude du résultat post-opératoire, la *leucopénie n'est pas en elle-même une indication* à la splénectomie et on donnera moins d'importance au chiffre absolu des granulocytes qu'au contexte clinique.

VINCENT & Col. (1973) :

. une margination excessive des neutrophiles existait chez les 17 malades de cette étude, et était seule responsable de la neutropénie chez 12 d'entre eux. Tous les sujets avaient un pool total de neutrophiles sanguins normal ou même augmenté.

. les décisions concernant la splénectomie continueront à être prises à partir de données cliniques, alors que si des études de la cinétique des neutrophiles sont réalisées et montrent une diminution du taux de production, l'intervention ne devrait pas être *considérée à l'évidence* comme une non réponse éventuelle du patient à celle-ci.

DESHAYES & DRESH (1974) : une amélioration est prévisible chez les malades présentant une neutropénie modérée et une séquestration splénique. Par contre, l'intervention a toute chance d'être inefficace, voire dangereuse lorsqu'ont été identifiés au marquage isotopique une diminution de la production des polynucléaires et/ou un trouble qualitatif de la granulocytose, ce qui confirme l'évolution mortelle de notre 2^e malade (Cf. ci-dessus).

2 - L'anémie et la thrombopénie : GIBBERD & Col. :

. dans notre premier cas, il existait une anémie hémolytique évidente avec raccourcissement de la vie des globules rouges et les comptages externes ont montré que la rate était le site de destruction des hématies. Les anticorps anti-globules rouges furent négatifs.

. dans le 2^e cas, il n'existait pas d'hémolyse évidente.

L'effet bénéfique de la splénectomie dans les 2 cas, permet de conclure que la rate était, dans une certaine mesure, responsable de l'anémie.

COLLIER & Col. :

La splénectomie est indiquée chez les malades présentant une anémie et une thrombopénie souvent sévères, pouvant entraîner des signes cliniques.

BARNES & Col., RILEY :

La splénectomie est indiquée quand il existe une anémie sévère due à la séquestration splénique des globules rouges et à l'hémodilution (BLENDIS 1970), ou à une hémolyse quand non contrôlée par de petites doses de stéroïdes et, surtout quand la rate est le site de destruction de ces éléments sanguins.

Une autre indication de la splénectomie est l'existence d'hémorragies sévères, en rapport avec une thrombopénie.

DESHAYES & HOUDENT :

Une anémie hémolytique ou une thrombopénie sévère, résistant au traitement cortisonique bref, sont une indication valable à l'ablation de la rate : l'efficacité dans ces 2 éventualités n'est pas discutée.

CROSBY :

La splénectomie n'est pas indiquée dans les granulopénies sans infection, ni dans les thrombopénies ou anémies même si l'intervention peut les corriger. La thrombopénie est rarement assez sévère pour compromettre l'hémostase. Seulement, quand l'anémie oblige à des transfusions, l'intervention devrait être prise en considération.

3 - L'état de la moëlle osseuse :

Nous en avons déjà parlé ci-dessus.

Nous voudrions simplement citer quelques faits :

STERNBERG, en 1942, avait émis l'hypothèse qu'en cas d'inactivité de la moëlle osseuse, la splénectomie ne devrait pas être tentée. Or, ROGERS & LANGLEY en 1950, décrivirent un cas de splénectomie pour syndrome de Felty, en dépit de l'existence d'une moëlle hypoplastique, avec retour à une activité normale de celle-ci après intervention.

Nous concluerons facilement que d'autres critères devront être pris en considération, pour poser l'indication de splénectomie dans un syndrome de Felty.

MOORE & Col. (1971) : une possible contre-indication à la splénectomie est l'existence d'une lymphocytose médullaire, peut-être à l'origine de la neutropénie.

4 - Taux d'immunoglobulines G liées aux granulocytes

LOGUE (1976) publie un article dans lequel il décrit les résultats de la détermination du taux d'Ig G liées aux granulocytes,

chez les malades avec syndrome de Felty, avec effet de la splénectomie. Il ressort de cette étude que les 4 patients présentaient toujours un taux d'Ig G liées aux granulocytes bien supérieur aux chiffres normaux (une étude comparative fut réalisée dans des granulopénies dues, soit à des toxiques de la moëlle, soit à une insuffisance médullaire : dans tous ces cas, les chiffres de granulocytes variaient de 200 à 1 500 par mm³ et le taux d'Ig G liées aux granulocytes était voisin des taux normaux).

Un malade subit une splénectomie en septembre 1975 : avant l'intervention, les chiffres de granulocytes s'établissaient de 100 à 200 par mm³, avec une élévation du taux d'Ig G liées aux granulocytes, après splénectomie ce taux d'Ig G s'abaisse pour atteindre des valeurs normales où il se maintint durant les 4 mois d'étude qui suivirent. Les chiffres de granulocytes augmentèrent à plus de 2 500 par mm³ en post-splénectomie immédiate et, retombèrent à 1 000 par mm³ environ le mois suivant. Ce malade de plus, allait bien mieux et n'eut aucune infection nouvelle.

Des mesures de taux d'Ig G liées aux granulocytes furent réalisées de plus chez 7 patients, qui subirent une splénectomie bien avant que ne commence cette étude (c'est à dire de 3 à 10 ans avant). 6 d'entre eux avaient des chiffres de granulocytes supérieurs à 1 500 par mm³ après l'intervention, le 7^e présentait une granulopénie persistante à moins de 1 500 par mm³. Les taux d'Ig G liées aux granulocytes chez ces 7 sujets étaient voisins des valeurs normales.

Ainsi, après splénectomie, le taux d'Ig G liées aux granulocytes rejoint les chiffres normaux. *Il doit donc être possible de déterminer quels sont les candidats à la splénectomie avec ces types d'études.*

C) Des critères thérapeutiques :

DUCKETT (1963) : la splénectomie dans 118 cas de différents types d'hypersplénisme secondaire, comprenant en particulier 4 cas de syndrome de Felty, fut réalisée seulement quand le traitement médical se révéla inefficace, et quand la poursuite d'une intense corticothérapie apparaissait hasardeuse, voire dangereuse.

COLLIER & Col. : finalement, la splénectomie est indiquée chez les malades chez lesquels la corticothérapie est contre-indiquée ou a un effet inconstant.

ALLARY (thèse 1976) : dans le syndrome de Felty, il faut mettre tout d'abord en oeuvre un traitement corticoïde, après avoir éliminé les sujets présentant une contre-indication. Cette thérapeutique doit être appliquée au minimum 1 à 2 mois pour pouvoir juger pleinement de son efficacité. En cas de résultat favorable, clinique et hématologique, il faut poursuivre à la même dose.

Pour terminer ce chapitre des critères d'indication de la splénectomie dans le syndrome de Felty, nous voudrions insister sur certains faits qui nous semblent intéressants :

. en 1950, LEGER & SOURDILLE écrivaient : le mauvais état général ne doit pas constituer une contre-indication à l'intervention. Certes, ces malades sont fragiles mais, une bonne préparation, la réanimation per et post-opératoire permettent de porter un pronostic opératoire favorable.

. 24 ans plus tard, FABRI & Col. notaient : les malades présentant un hypersplénisme secondaire posent des problèmes sérieux (34 cas de syndrome de Felty sur 406 cas d'hypersplénisme secondaire). La plupart de ces patients sont âgés, et le syndrome d'hypersplénisme est associé avec une leucémie, un lymphome, une hypertension portale ou une autre maladie générale. Ces malades présentent de gros risques opératoires, en raison de l'existence d'affections cardiorespiratoires associées, et de tendances plus grandes aux infections. Ainsi, le risque de complications est double (23%) de celui des malades avec hypersplénisme primaire (11%).

. PERRY & BAYRD (1974) ont relaté un cas assez particulier de rechute d'un syndrome de Felty, associée à une probable "régénération splénique". Ils concluent leur article en ces termes : l'évolution de notre patient nous permet de souligner 3 points :

- + alors que la splénectomie n'est pas un traitement de la neutropénie seule, elle peut être d'une grande efficacité dans la résolution de certaines infections traînantes.

- + une "première" splénectomie n'assure pas, à priori, une "asplénie".

- + en cas de rechute avec leucopénie sévère et persistante, infections résistantes, quelque temps après l'intervention, il faudrait s'assurer qu'il existe bien une "asplénie" fonctionnelle.

VI CONCLUSION

Le syndrome de Felty correspond donc, comme nous venons de le voir, à un ensemble de symptômes, les 3 principaux étant : polyarthrite rhumatoïde, splénomégalie et leucopénie.

Sur le plan biologique, les perturbations dites "immunologiques" sont nombreuses et fréquentes : V.S. élevée, hypergammaglobulinémie parfois, sérologie rhumatoïde positive, présence possible de cellules de Hargraves et/ou d'anticorps antinucléaires, d'anticorps antiglobulaires, d'agglutinines diverses etc...

Sur le plan hématologique, la leucopénie est constante puisqu'entrant dans la définition du syndrome mais, anémie et thrombopénie, en règle peu sévères, sont rarement absentes.

Le rôle joué par la rate dans la physiopathologie du syndrome de Felty n'est pas délimité (LOGUE 1976). Quels liens unissent polyarthrite, rate et désordres hématologiques? Nul ne le sait, et il est évident que, dans ces conditions il soit difficile d'expliquer le mécanisme de l'amélioration succédant à la splénectomie : suppression de cet organe immunitaire qu'est la rate? Mais, la leucopénie et les infections récidivent souvent?

La splénectomie, critiquée par certains, demeure certainement une thérapeutique de choix du syndrome de Felty. Elle a permis quelques améliorations spectaculaires. Son effet a été, certes, quelquefois transitoire mais, même transitoire, à partir du moment où un malade a une chance *de vivre bien* quelques semaines, quelques mois encore, a-t'on le droit de lui refuser cette dernière chance?

Les publications les plus récentes (LOGUE 1976, RILEY 1975) redonnent à la splénectomie une place qu'elle avait perdue un peu : pour RILEY, la splénectomie apparaît comme bénéfique chez la plupart des malades présentant un syndrome de Felty; pour LOGUE : "les données présentées ici suggèrent que la rate cause l'augmentation des taux d'Ig G liées aux granulocytes, soit par la production d'anticorps antigranulocytes, soit par l'action de facteurs locaux spléniques qui permettent la survenue de la liaison des immunoglobulines non spécifiques aux granulocytes (des études des Ig G liées aux granulocytes chez des patients présentant une splénomégalie, ne confirment pas un effet *non spécifique* de la rate).

La chute du taux d'Ig G liées aux granulocytes succédant à la splénectomie est surprenante et, ces observations sont en faveur de la production des Ig G par la rate. La rechute de la granulopénie après splénectomie était bien moins marquée qu'avant l'intervention, et pourrait être expliquée par une augmentation du pool marginal".

Le rôle de la splénectomie dans le syndrome de Felty demeure non résolu (LOGUE), dans ces conditions, sur quels critères poser l'indication d'intervention? De notre étude, il ressort :

- Qu'une rémission spontanée peut survenir parfois : 3 cas seulement dans la revue de la littérature que nous avons effectuée aussi, il serait illusoire de l'attendre. Les thérapeutiques médicamenteuses ont certainement un intérêt : la corticothérapie en particulier, a donné quelques améliorations hématologiques (ROBERTSON & CROZIER, PENGELLY; MENKES & Col., BARNES & Col.), elle mérite donc d'être essayée en premier - en l'absence de contre-indications, infectieuses par exemple - d'autant plus qu'elle agit aussi sur les arthrites (ALLARY), alors que la splénectomie dans l'ensemble les améliore pas ou peu. La testostérone essayée chez 3 malades hommes par WIMER & SLOAN eut un effet bénéfique, à la fois sur la neutropénie et la splénomégalie mais, comme le syndrome de Felty atteint surtout la femme, ses indications resteront limitées (à noter qu'aucun auteur confirma l'étude de WIMER & SLOAN). Le lithium essayé dans 2 séries (une de 10 sujets, une de 2) depuis 1975, ne donna que d'inconstants résultats : l'avenir décidera si oui ou non nous pourrons l'utiliser avec bénéfice pour les malades atteints d'un syndrome de Felty.

- Il reste donc la splénectomie qui, depuis 1932 a fait ses preuves. Nous en connaissons les limites, les inconvénients, les résultats. Les critères d'indication pourraient être résumés ainsi :

1) l'existence de varices oesophagiennes, pouvant donner des hémorragies, est un bon critère (KLOFKORN) qui doit être discuté en fonction du contexte clinique et hématologique.

2) l'existence d'infections à répétition avec mauvais état général est un *excellent critère* : nombre d'auteurs s'accordent pour dire qu'un malade présentant des infections récurrentes mettant sa vie en danger, est un candidat à la splénectomie.

3) l'existence d'ulcérations : est un bon critère aussi, qui doit être discuté en fonction du contexte (infections, splénomégalie importante, leucopénie profonde, anémie, thrombopénie etc...).

4) la leuconeutropénie seule n'est pas une indication pour l'intervention. Le contexte clinique, comme nous venons de le voir, compte bien plus.

5) l'anémie et la thrombopénie quand importantes, sont une indication possible pour la splénectomie, d'autant plus si la rate intervient (épreuves isotopiques : existence d'une séquestration splénique, d'une hémolyse avec raccourcissement net de la vie des globules rouges etc...).

6) l'état de la moëlle osseuse : les différents auteurs ne sont pas d'accord et, finalement la décision d'intervention ne sera prise qu'en fonction du contexte clinique et hématologique, de l'action des autres thérapeutiques médicamenteuses, corticoïdes en particulier.

7) une étude récente de LOGUE sur les taux d'Ig G liées aux granulocytes, est intéressante, d'autant plus qu'elle est fondée sur des chiffres, c'est à dire quelque chose de "concret" mais, là encore l'avenir seul pourra dire si l'espoir demeure.

8) enfin, il faut certainement tenir compte du risque opératoire. FABRI & Col. en 24 ans d'expérience, notent que pour les patients présentant un hypersplénisme secondaire (en particulier un syndrome de Felty), le risque de complications est de 23%; 23% pour l'ensemble des hypersplénismes secondaires, dans ce cadre entrant nombre de maladies malignes (leucémies, lymphomes...) ou générales.

Les observations que nous avons rapportées ont montré l'effet bénéfique de la splénectomie dans nos 3 cas :

- Le premier cas concerne un syndrome de Felty (une partie du dossier a malheureusement été perdue et, beaucoup d'éléments importants manquent).

- Le second se rapproche plus de ce que l'on appelle le syndrome de Chauffard-Still (splénomégalie, arthrites, adénopathies), la formule sanguine étant peu perturbée avant l'intervention. L'état hématologique est bon 7 ans et demie après, en dehors de l'existence d'une légère anémie mais, les adénopathies, l'urticaire, la V.S. élevée ont persisté, les arthrites ont poursuivi leur évolution propre.

- Le troisième cas : l'évolution immédiate après splénectomie fut excellente (N.F. normale un mois après). A noter que l'histologie de la rate a montré l'existence de centres clairs volumineux dans les corpuscules de Malpighi, c'est à dire une exacerbation des fonctions immunitaires. Mais, le diagnostic de syndrome de Felty n'est pas du tout certain : douleurs articulaires du genou gauche seulement plusieurs années après un traumatisme, jeune âge du sujet.

CHAPITRE III

LA SPLENECTOMIE DANS LES COLLAGENOSSES

I EXPOSE DE NOTRE OBSERVATION

Mme LA... Madeleine, née en 1936 (E bis 24.997) :

A) Avant splénectomie :

1 - Hospitalisation le 6 février 1973 : depuis 1971, Mme LA... présente des manifestations rhumatismales subaiguës accompagnées parfois de fièvre, de manifestations cutanées. Est hospitalisée à Roanne en mars 1972 où, le Dr Volle lui trouve une hépatomégalie et splénomégalie avec perturbation des fonctions hépatiques, celui-ci évoquant une collagénose, en particulier un lupus érythémateux et, en dépit de l'absence d'anticorps antinucléaires, la traite par Cortancyl + Quinercyl. Ce traitement fait disparaître les rhumatismes mais, il persiste une splénomégalie sans hépatomégalie, accompagnée par une discrète leucopénie à la formule sanguine.

- Antécédents : une sciatique gauche en 1964 à l'occasion de laquelle le Pr Ravault découvre une sérologie syphilitique positive avec Nelson à 100%. Le Dr Colon traite la syphilis et, les signes biologiques se négativent rapidement. A noter l'absence de manifestations cliniques.

- A l'examen actuel : la rate est à 1 T.D.M., douloureuse, on ne sent pas le foie, il existe quelques adénopathies.

- Examens complémentaires :

N.F. du 7.2.73 : G.R. = 4 830 000 Hb = 12,7g

G.B. = 4 200 P.N. = 67%, P.B. = 1%, L = 26%, M = 6%

plaquettes = 160 000

réticulocytes = 160 000

Electrophorèse des protéines sanguines du 31.1.73 : légère augmentation des gammaglobulines à 23%.

Myélogramme du 11.1.73 : les lignées granuleuses et érythroblastiques sont correctement représentées. Les mégacaryocytes sont peu abondants.

8.2.73 : ponction de rate : la ponction est riche, avec un fond lymphoïde assez jeune et d'aspect stimulé, avec une petite macrocytose et, surtout une importante plasmocytose. Par endroits, on trouve de nombreuses cellules épithélioïdes en amas, mais pas de cellules géantes.

Janvier 1973 : B.W. négatif.

Cuti légèrement positive : il est difficile d'évoquer une étiologie tuberculeuse à cette splénomégalie.

Scintigraphie splénique du 30.1.73 : volumineuse splénomégalie homogène.

L'étiologie de ce syndrome reste assez mystérieuse. La malade va beaucoup mieux après quelques jours d'hospitalisation, sa V.S. s'est normalisée. Il reste cependant cette grosse rate contrôlée par scintigraphie, avec petits signes d'hypersplénisme.

2 - 16.4.73 : nouvelle hospitalisation.

Pas de température depuis sa précédente hospitalisation. La rate est parfois douloureuse, surtout dans les mouvements, à 1 T.D.M. Le foie est douloureux parfois, non augmenté de volume. V.S. = 12%. Albuminurie = +. Les anticorps antinucléaires sont négatifs. A l'épreuve isotopique fer - chrome : absence d'hémolyse et d'insuffisance érythropoïétique quantitative. La cinétique du radiofer est accélérée, comme on l'observe dans les hyposidérémies (augmentation modérée et secondaire de la radioactivité splénique), le 16.4.73.

N.F. du 18.4.73 : G.R. = 4 700 000 Hb = 11,7g
G.B. = 2 100 P.N. = 22%, P.B. = 2%
un lymphocyte stimulé (/50 éléments)
plaquettes = 61 000

N.F. du 5.4.73 : G.B. = 6 300 P.N. = 62%
réticulocytes = 12 000
hématocrite = 38%
plaquettes = 116 000

3 - 15.5.73 : le volume de la rate est inchangé.

Compte-tenu des chiffres globulaires du 18.4.73 (leuconeutropénie) donc, d'hypersplénisme, on conseille formellement la splénectomie bien que les épreuves isotopiques fer - chrome n'aient pas montré d'hémolyse, ni d'insuffisance érythropoïétique.

B) Splénectomie réalisée le 23.6.73 :

Dans de bonnes conditions en dépit d'une petite poussée de fièvre quelques jours après. La rate pèse 1 180 grammes et montre un aspect sensiblement normal.

C) Anatomie-pathologique :

- Rate : il n'existe aucune altération macroscopique en dehors d'une augmentation de dimension des corpuscules de Malpighi. Du point de vue histologique : la pulpe rouge est congestive, avec augmentation et turgescence des cellules endothéliales. Il existe une augmentation du nombre et du volume des corpuscules de Malpighi. Pas de cellules géantes.

Conclusion : hyperplasie folliculaire modérée, compatible avec le diagnostic de thrombo-cytopénie idiopathique.

- Ganglions du hile splénique : aspect d'hyperplasie lymphoïde.

- Foie : parenchyme hépatique pratiquement normal. A signaler cependant une très minime infiltration lymphoïde au niveau des espaces porte.

D) Après splénectomie :

- Le diagnostic de maladie de Brill aurait pu être discuté mais, le Dr Lesbros ne l'évoque pas.

N.F. du 3.7.73 bonne : G.R. = 4 710 000 Hb = 11g

G.B. = 16 100 P.N. = 81%, P.B. = 1%, L = 10%,

M = 8%

plaquettes = 1 660 000

hématocrite = 40%

- 10.7.73 : depuis son départ de l'hôpital le 3.7.73, douleurs abdominales diffuses surtout à gauche, avec clochers fébriles et frissons parfois. A l'examen : gros foie perçu à 3-4 T.D.D., sensible. On envisagerait volontiers une corticothérapie mais il faut faire des hémocultures avant.

- 9.8.73 : la fièvre post-opératoire a pu être attribuée finalement à une pharyngite purulente, guérie par aérosols et Penbritine. Va bien actuellement. V.S. = 8%.

N.F. : G.B. = 11 800 P.N. = 37%, P.E. = 3%, P.B. = 1%, L = 51%, M = 8%

plaquettes = 490 000

hématocrite = 39%

- 21.2.74 : va très bien; en décembre 1973, a présenté une douleur dans la région hépatique avec irradiation dorsale droite, 2 à 3 heures après les repas, durant un mois et demie, tous les jours. V.S. = 8%

N.F. excellente : G.R. = 5 550 000 Hb = 16,8g

G.B. = 9 700 P.N. = 62%, L = 29%

plaquettes = 250 000

- 24.3.75 : mène une activité normale. En mars 1974, a présenté une pleuro-pneumopathie virale droite avec température à 39,5°, guérie sans séquelle. Le foie est toujours sensible. De plus, se plaint de douleurs du bas-ventre 10 à 12 jours après les règles (aurait été opérée à 18 ans d'un ovaire à Roanne).

- 7.5.75 : la scintigraphie hépatique est normale, l'examen de sang est parfait.

- 29.4.76 : en juin 1975, a présenté une pneumopathie droite avec température à 39,5°, vite guérie par les antibiotiques. Depuis 5 mois, se plaint de douleurs abdominales droites avec irradiation lombaire, sans troubles urinaires, ni température, douleurs se répétant tous les mois, sans relation avec les règles, durant quelques heures calmées par Viscéralgine.

L'examen clinique est normal.

Début mars 76, sont apparus brusquement des ganglions cervicaux (noix et oeufs de pigeon), carotidiens moyens gauches, sus-claviculaires droits et gauches, non douloureux, sans température; ces ganglions persistent actuellement, de la taille d'un pois à une noisette.

Les sérologies de Paul & Bunnell, de toxoplasmose sont négatives.

Ponction de ganglion cervical : ponction pas très riche avec tendance nécrotique. Fond lymphocytaire un peu stimulé avec nette réaction épithélioïde.

V.S. = 12%

N.F. *excellente encore* : G.R. = 5 020 000 Hb = 14g

G.B. = 8 500 P.N. = 54%, P.E. = 6%, P.B. = 1%

L = 24%, M = 13%

plaquettes = 365 000

hématocrite = 43%

- 20.5.76 : les anticorps antinucléaires sont trouvés positifs à 1/4096e, d'aspect homogène.

Traitement prescrit : Collagénan = 4 par jour durant un mois.

- 13.8.76 : va très bien. Les ganglions ont diminué nettement de volume. Il n'existe plus de douleurs abdominales.

V.S. = 10%

On continue le traitement de Collagénan : 2 par jour durant deux mois, puis 1 par jour durant deux mois et demie.

Résumé : Mme LA..., 37 ans, est hospitalisée en février 1973 pour des manifestations rhumatismales subaiguës, accompagnées parfois de température, de signes cutanés depuis 2 ans, hépatosplénomégalie avec perturbations hépatiques connues depuis 1 an.

Dans les antécédents, une syphilis en 1964.

A l'examen : la rate est palpée à un travers de main, douloureuse, il existe quelques adénopathies.

Du point de vue biologique :

N.F. : G.B. à 4 200 avec P.N. = 47%

Hb = 12,7g

réticulocytes = 160 000

plaquettes = 160 000

Electrophorèse : gammaglobulines sériques à 23%

Myélogramme pratiquement normal

Ponction de rate : fond lymphoïde assez jeune, d'aspect stimulé...

Nombreuses cellules épithélioïdes par endroits...

Anticorps antinucléaires négatifs.

Au cours de l'évolution, les globules blancs poursuivent leur baisse et atteignent 2 100 avec neutropénie à 22%, de même que les plaquettes (à 61 000), et le taux d'hémoglobine (11,7 grammes).

En dépit de l'absence d'hémolyse et d'insuffisance érythropoïétique à l'épreuve isotopique, la splénectomie est réalisée le 23 juin 1973.

A l'histologie de la rate, le nombre et le volume des corpuscules de Malpighi sont augmentés, l'ensemble est compatible avec le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique.

La numération sanguine de juillet 1973 est excellente mais, la malade présente des douleurs abdominales avec clochers fébriles; à l'examen le foie est senti à 3-4 travers de doigt. La température est finalement mise sur le compte d'une pharyngite purulente. L'état hématologique demeure parfait.

En juin 1975, l'état général est bon, en dehors de quelques douleurs abdominales parfois, et d'une pneumopathie droite. Brusquement apparaissent des ganglions cervicaux et sus-claviculaires en mars 1976, la ponction répondant : fond lymphocytaire un peu stimulé avec nette réaction épithélioïde. En mai 1976, on trouve des anticorps antinucléaires positifs de type homogène, à un taux de 1/4096e. En août 1976, la patiente va très bien, son état hématologique est excellent, elle poursuit un traitement à base de Collagénan institué en mai 1976.

Quel diagnostic porté? Collagénose sans plus, lupus érythémateux sans certitude?

II INTRODUCTION

La revue de la littérature que nous avons effectuée, nous a permis de constater que dans deux maladies du "collagène", la splénectomie a été utilisée et son intérêt discuté; il s'agit :

- Du lupus érythémateux
- Du purpura thrombotique thrombocytopénique, encore appelé maladie de MOSCHOWITZ

III LE LUPUS ERYTHEMATEUX

1 - Historique

Le lupus érythémateux, dont les premières descriptions sont dues à BIETT (1820), HEBRA (1825), CAZENAVE (1851) (cités par LAROCHE), fut longtemps l'apanage des dermatologistes.

KAPOSI (1872), BESNIER (1891) eurent le mérite de différencier lupus chronique localisé d'évolution plutôt bénigne et lupus érythémateux aigu disséminé toujours mortel.

OSLER (1895), étudiant les manifestations viscérales du lupus, est le premier à écrire : "les signes viscéraux peuvent exister sans lésion cutanée" (cité par LAROCHE) puis, LIBMAN & SACKS (1923) identifient une forme d'endocardite valvulaire mitrale à partir de 4 cas, dont un comportait en outre une atteinte rénale glomérulaire. GROSS, en 1932, précise les caractères anatomiques de ces lésions et décrit des corps colorés par l'hématoxyline qui garderont son nom.

BAEHR, KLEMPERER et SCHIFRIN (1935) mettent en évidence les lésions glomérulaires en fil de fer ou "wire loop" (cités par GODEAU & HERREMAN).

Tous ces travaux, témoignage de l'intérêt clinique et anatomique que prennent les lésions viscérales du lupus, amènent LIAN & SIGUIER (1947) à proposer le terme de "lupoérythémato-viscérinite maligne".

Avec la découverte par HARGRAVES (1948) de la cellule L.E. et les travaux de HAZERICK (1949) qui montre l'existence dans le sérum des lupiques d'une substance responsable du phénomène L.E., les anomalies viscérales du lupus revêtent un intérêt primordial (LAROCHE).

Ce n'est surtout qu'après 1948 que de nombreux auteurs rapportent des cas associant lupus érythémateux disséminé et purpura thrombopénique. Pourtant, le purpura est connu comme étant un des signes possible du lupus depuis les premières descriptions de la maladie, et KAPOSI (1872) fut peut-être le premier à remarquer l'association de purpura et de lupus (cité par JULIEN).

Avant 1938, date à laquelle DAMESHEK & SCHWARTZ décrivent 3 cas d'anémie hémolytique avec autoanticorps, d'autres auteurs avaient déjà suggéré la possibilité pour l'individu de s'immuniser contre ses propres cellules : EHRLICH (1899), DONATH & LANDSTEINER (1904). Ce n'est vraiment qu'à partir de 1945 avec COOMBS, MOURANT & Col. que l'on peut mettre en évidence des anticorps à la surface des hématies (cités par LAROCHE).

La conception du lupus érythémateux, *maladie auto-immune*, allait donc ainsi éclairer d'un jour nouveau le mécanisme de cette affection et justifier un abord thérapeutique différent (GODEAU & HERREMAN).

La première splénectomie pour purpura thrombopénique (un des signes possibles du L.E.D.) fut réalisée en 1916, suggérée par KAZNELSON (JULIEN).

2 - Manifestations cliniques et biologiques du lupus érythémateux

Le L.E.D. est une maladie particulièrement polymorphe qui peut atteindre tous les appareils de l'organisme.

A) Généralités :

La fréquence du L.E.D. n'est pas négligeable. Nous citerons la série de DUBOIS qui comporte 520 cas, recueillis en 14 ans.

Toutes les races peuvent être atteintes mais, il est possible que la race noire soit plus particulièrement sensible à cette affection (GODEAU & HERREMAN).

Le sexe : les données statistiques confirment la prévalence du sexe féminin, avec un rapport femmes/hommes de 8/1 à 9/1 (GODEAU).

Le rôle favorisant de diverses médications, de certains facteurs déclenchants tels que l'exposition à la lumière solaire, est bien établi dans le lupus érythémateux. La grossesse est également un facteur aggravant ou déclenchant qu'on peut incriminer sans restriction (GODEAU).

B) Manifestations cliniques (autres que les manifestations hématologiques :

Elles sont nombreuses et comportent :

- Des signes cutanés
- Des signes articulaires
- Des manifestations respiratoires
- Des atteintes cardiaques
- Des atteintes veineuses
- Des atteintes ophtalmologiques
- Des manifestations vasculaires
- Des manifestations hépatiques
- Et, surtout des manifestations rénales : les néphropathies lupiques étant parmi les plus fréquentes et les plus sévères des atteintes viscérales du L.E.D.

- Des signes généraux : fièvre essentiellement présente dans plus de 80% des cas; anorexie et amaigrissement dans 50 à 70% des cas (GODEAU).

C) Signes biologiques :

- La V.S. : en règle accélérée ou très accélérée (DEBRAY, JULIEN). Elle persiste augmentée en période de rémission mais certains lupus paraissant évolutifs peuvent comporter une V.S. paradoxalement normale (DEBRAY).

- Electrophorèse, immunoélectrophorèse : les gammaglobulines sont augmentées dans le lupus (JULIEN, DEBRAY, PELTIER), à des taux souvent importants.

Une hypergammaglobulinémie de type polyclone, pouvant représenter jusqu'à 50% des protéines plasmatiques, et portant surtout sur les Ig G est présente dans près de 80% des cas de L.E.D. (PELTIER). Souvent, à l'hypergammaglobulinémie, s'associe une élévation des α globulines, surtout des $\alpha 2$ avec baisse de la sérumalbumine (DEBRAY, TURIAF & Col.). Il peut exister aussi une augmentation simultanée des γ et des β globulines (DEBRAY).

A l'immunoélectrophorèse, la baisse, voire la disparition même de la $\beta 1$ A globuline a une valeur, baisse paraissant sans parallélisme avec l'élévation des γ globulines, mais assez parallèle à la diminution du complément (DEBRAY).

- Le taux de fibrinogène sanguin est souvent élevé, modérément cependant (DEBRAY).

- Modification du système complémentaire : dans la majorité des lupus érythémateux, spécialement dans les formes avec atteintes systémiques, et pendant les poussées évolutives de la maladie, on observe une diminution du taux du complément total, d'autant plus marquée que la V.S. est plus accélérée (PELTIER).

- Les fausses réactions sérologiques de la syphilis : en effet, dans le lupus érythémateux, on note une fréquence élevée de faux B.W. positifs avec test de Nelson négatif. La découverte d'un B.W. positif sans syphilis, peut précéder de longue date les autres signes cliniques et biologiques du L.E.D. (DEBRAY, JULIEN).

- Les anticoagulants circulants : ils peuvent expliquer dans certains cas de lupus érythémateux l'existence de syndrome hémorragiques en dehors de toute thrombopénie, ou de toute action directement agressive des globulines sur les parois vasculaires (DEBRAY). Ces facteurs sont très variés : facteur anti-thrombine, facteur anti-thromplastine (JULIEN). La nature anticorps et plus particulièrement d'autoanticorps de ces anticoagulants circulants est, bien entendu envisagée. On retiendra avec DAUSSET, que leur particulière fréquence au cours des maladies dites d'auto-immunisation s'intègre bien que dans cette atmosphère immunologique, si spéciale à la maladie lupique (cité par DEBRAY).

- Les anticorps sériques : leur recherche est un temps fondamental dans l'établissement du diagnostic de la maladie lupique.

. les anticorps antinucléaires sont décelés par immunofluorescence indirecte. Un taux supérieur à 1/1000e et un type homogène, sont très évocateurs du lupus car, les anticorps antinucléaires peuvent exister à un taux faible dans d'autres maladies (JULIEN).

. les anticorps anti-acide désoxyribonucléique (anti-DNA) : leur présence est l'un des stigmates biologiques, les plus spécifiques du L.E.D. (PELTIER).

. nous pourrions citer encore : les anticorps réagissant avec des désoxyribonucléoprotéines (Anticorps anti-DNP), les anticorps donnant des réactions avec l'histone (anticorps anti-histones) etc... (JULIEN, LAROCHE).

- Le facteur lupique et les cellules de HARGRAVES : c'est HAZERICK qui a, le premier montré que la formation de la cellule L.E. (ou cellule de HARGRAVES) était due à la présence de un ou plusieurs facteurs dans le sang du malade, actifs sur les globules blancs de sujets normaux. D'une façon générale, on admet que la présence d'au moins 10 cellules de HARGRAVES pour 500 leucocytes est pathognomonique, (LAROCHE). Cette recherche est positive dans 80 à 85% des cas de L.E.D. (LAROCHE, PELTIER) en phase évolutive, la positivité pouvant disparaître en phase de rémission ou après traitement par les corticoïdes (LAROCHE). On peut constater l'existence d'un phénomène L.E. au cours d'affections autres que le L.E.D. (10% des PCE pour LAROCHE, 8% pour PELTIER), ou après certaines thérapeutiques (LAROCHE).

- A signaler que les réactions de Waaler-Rose et du Latex sont souvent positives dans le lupus érythémateux (GODEAU & HERREMAN).

3 - Manifestations hématologiques du lupus érythémateux :

A) Splénomégalie et adénopathies :

Des adénopathies sont souvent observées dans le lupus érythémateux (60% des cas pour DUBOIS).

Une splénomégalie est constatée une fois sur 10 environ (8% des cas pour DUBOIS). Il s'agit habituellement d'une splénomégalie modérée et non douloureuse (TURIAF & Col.).

B) Les anomalies de la formule sanguine :

1) les globules blancs :

La plupart des auteurs s'accordent pour reconnaître la fréquence de la leucopénie dans le lupus érythémateux (LAROCHE, JULIEN, DEBRAY, DUBOIS, GODEAU). La valeur de cette atteinte de la série blanche au cours du lupus est d'autant plus importante, que la maladie évolue le plus souvent de façon fébrile (JULIEN).

Une diminution des globules blancs à des taux de 2 000 à 4 500/mm³, a été observée en premier par GOECKERMANN (cité par DUBOIS). 42 malades sur 520 de la série de DUBOIS ont, au moins un chiffre de globules blancs inférieur à 4 500 par mm³. 71 malades sur 122 de la série de HARVEY avaient une leucopénie inférieure à 5 000 et, chez 25 d'entre eux les chiffres étaient même inférieurs à 3 000 et chez 4 inférieurs à 2 000. HAZERICK, cité par DUBOIS, avait observé une leucopénie à 4 500 ou moins dans 80% de ses 275 cas. MICHAEL & Al. trouvèrent des taux de globules blancs inférieurs à 5 000 à l'admission chez 47 sur 111 patients et, 13 sur 64 présentèrent une leucopénie durant l'évolution de leur maladie.

La chute des lymphocytes est généralement plus marquée que celle des granulocytes (GODEAU, DEBRAY, DUBOIS) mais, ceux-ci présenteraient une diminution de leur activité phagocytaire, expliquant la sensibilité des lupiques aux infections (GODEAU).

14 des 111 malades de MICHAEL avaient de 1 à 7% de myélocytes à la formule sanguine quand on les vit la première fois et, l'on en nota chez quelques autres plus tard dans l'évolution de la maladie. 5 malades présentaient une lymphocytose à plus de 50%, la lymphocytose étant seulement relative dans 3 cas; 4 malades avaient des lymphocytes atypiques (2 à 14%) de la variété rencontrée dans les mononucléoses, cela associé à la fièvre, à la splénomégalie, aux adénopathies conduisit au diagnostic dans 2 cas. Les données de HARVEY confirment ces faits (DUBOIS).

Il est difficile d'établir une règle concernant le pourcentage des éosinophiles car, de grandes variations existent d'un cas à l'autre chez le même patient, d'un moment à l'autre, sans oublier l'influence des thérapeutiques (DEBRAY). L'éosinophilie est rarement notée dans la série de DUBOIS. Dans la série de 200 cas de LARSON : 10% des malades avaient des chiffres de 3% ou plus et 5 malades avaient une éosinophilie persistante de plus de 10%.

Exceptionnellement, une hyperleucocytose peut être observée, en l'absence de corticothérapie ou d'infection (GODEAU, DUBOIS). En cas de traitement par ACTH ou corticoïdes, les leucocytoses sont fréquentes et peuvent atteindre 34 500 par mm³ (HARVEY).

Leucopéniques ou non, les malades atteints de L.E.D. sont "remarquablement riches" en anticorps anti-leucocytes dont il semble bien qu'il s'agisse souvent d'*auto-anticorps* chez des patients *non transfusés* (DEBRAY).

Le mécanisme de la leucopénie dans le lupus érythémateux est inconnu. La moëlle osseuse est en général normale ou hyperplasique (DUBOIS).

2) Les globules rouges :

Une anémie modérée (3 500 000 environ avec taux d'hémoglobine inférieur à 11g), généralement normochrome et normocytaire, ou discrètement hypochrome marquée d'une banale anisocytose et polychromatophilie (signes habituels au cours de la maladie lupique) est constatée à un moment ou un autre dans l'évolution du lupus érythémateux (DEBRAY, JULIEN, LAROCHE, GODEAU). HARVEY, dans sa série, constate l'existence d'une telle anémie dans 67% des cas dès le premier examen et dans 78% des cas au cours de l'évolution. GODEAU confirme les mêmes faits.

Cette anémie dont le degré est souvent parallèle à la gravité du L.E.D. ou à ses poussées évolutives (GODEAU, DEBRAY), pose du point de vue physiopathologique des problèmes très voisins des anémies non hémorragiques et non hémolytiques, observées au cours de toutes les maladies de longue durée (DEBRAY). Il s'agit habituellement de ce que l'on appelle une anémie de type "inflammatoire" avec fer sérique et sidérophiline abaissés (GODEAU). Pour DEBRAY, cette anémie relève aussi essentiellement du traitement de la maladie lupique.

Un deuxième type d'anémie est l'anémie de l'insuffisance rénale : une des complications redoutable du lupus érythémateux (DEBRAY, GODEAU). Les anémies hypoplastiques vraies, en dehors de toute agression thérapeutique, restent exceptionnelles (DEBRAY). Une anémie macrocytaire et mégalo-blastique est beaucoup plus rare : elle fait alors envisager la responsabilité de certaines thérapeutiques (GODEAU).

Mais, c'est le dernier type d'anémie qui, bien que largement minoritaire est le plus intéressant en ce qui concerne : *l'anémie hémolytique acquise*.

+ Sa fréquence dans le lupus :

Pour GODEAU, l'anémie hémolytique acquise est rare dans le lupus (moins de 5% des cas). MICHAEL & Al., dans leur série de 111 malades, notent seulement 3 anémies hémolytiques. VIDEBAEK, sur une série de 24 cas de lupus érythémateux diagnostiqués de 1951 à 1960, mit en évidence une anémie hémolytique dans l'évolution de la maladie chez 10 malades, soit environ 40% des cas (ce haut pourcentage fut attribué au grand nombre de patients anémiques hospitalisés dans le service). Dans la série de 275 cas de HAZERICK, cité par DUBOIS, une anémie hémolytique fut constatée dans 2,8% des cas. BEST & DARLING (1962) effectuèrent une revue de tous les cas publiés dans la littérature mondiale et, notèrent 38 cas d'anémie hémolytique évoluant dans le cadre d'un lupus.

+ Caractères de cette anémie hémolytique :

Cette anémie peut être sévère. 31 patients sur 520 de la série de DUBOIS, soit 5,9%, avaient des chiffres d'hémoglobine inférieurs à 7 grammes et, 13 cas de la série de HARVEY avaient des taux d'hémoglobine inférieurs à 6 grammes.

Les caractères cliniques et biologiques de cette anémie hémolytique dans le cadre d'un lupus érythémateux sont typiques d'une anémie hémolytique dite "idiopathique" avec 2 exceptions cependant : une leucopénie peut être présente et la recherche de cellules L.E. est positive. Une réticulocytose marquée avec hyperplasie de la moëlle osseuse (normoblastique) sont uniformément observées (DUBOIS).

En règle, le test de Coombs est positif (GODEAU, VIDEBAEK, DUBOIS) mais, un test de Coombs positif n'est pas un signe infaillible en faveur d'une anémie hémolytique (VIDEBAEK). En général, les anticorps sont de type chaud (DEBRAY) mais, certains malades présentent exclusivement des anticorps froids, pouvant être à de hauts titres (VIDEBAEK).

Le test de Coombs demeure positif même si une rémission hématologique complète survient durant l'administration de corticoïdes (DUBOIS). Une splénomégalie est en règle présente (10 des 13 cas de HARVEY).

On doit retenir la très grande fréquence de mise en évidence d'anticorps anti-érythrocytes ou de substances globuliniques considérées comme des anticorps. Ceci n'est évidemment pas l'apanage de l'anémie hémolytique du lupus mais, dans aucune autre affection l'immunohématologiste peut faire une telle moisson. Il s'agit beaucoup plus d'agglutinines que d'hémolysines et, les observations sont fort nombreuses dans lesquelles existent de telles agglutinines avec un Coombs direct positif sans hémolyse manifeste (DEBRAY, VIDEBAEK).

+ Date d'apparition de l'anémie hémolytique et évolution dans le cadre du lupus érythémateux :

Une anémie hémolytique apparaît à des dates variables au cours de la maladie lupique. La signification pronostique de l'anémie hémolytique n'est certainement pas univoque, en tout cas sa survenue ne

semble pas directement en rapport avec la sévérité du contexte clinique ou biologique (DEBRAY, LAROCHE). DUBOIS (1952), dans une série eut 58 décès par lupus érythémateux, un seul attribué à une hémolyse non contrôlée.

Une anémie hémolytique acquise peut survenir très tôt et, peut être le seul symptôme de L.E.D. : souvent est porté le diagnostic d'anémie hémolytique acquise "idiopathique" (BEICKERT, VIDEBAEK, GODEAU, JULIEN).

+ L'anémie hémolytique est, dans de rares cas, accompagnée par une thrombopénie sévère ou, la thrombopénie précède l'anémie hémolytique auto-immune comme cette dernière peut être le premier signe de lupus (VIDEBAEK). L'association anémie hémolytique et purpura thrombopénique doit faire particulièrement suspecter le lupus (GODEAU).

D'autres types d'anémie sont plus rarement observés dans le lupus, tels que anémies sidéroblastiques, anémies par microangiopathie hémolytique associées à un purpura thrombotique thrombopénique dans le cadre d'un syndrome de MOSCHOWITZ (GODEAU).

Quel que soit le type de l'anémie, une règle classique est d'éviter autant que possible les transfusions, parfois mal tolérées par les lupiques (GODEAU, DEBRAY), ces malades élaborant des anticorps avec une grande facilité (DEBRAY).

3) Les plaquettes :

Le déficit plaquettaire dans le lupus érythémateux peut n'être qu'un désordre hématologique pur et modéré, sans traduction clinique, ou bien, il peut être prononcé entraînant l'apparition de ce que l'on dénomme un purpura thrombopénique (JULIEN).

+ Fréquence de la thrombopénie :

Une thrombopénie est relativement fréquente au cours du lupus (LAROCHE, JULIEN, BARRIERE & Col.), plus fréquente en tout cas qu'une anémie hémolytique acquise (DEBRAY). Une thrombopénie significative fut observée dans 6,9% des 520 cas de DUBOIS, dans 10% des 62 premiers cas de DUBOIS, dans 8% de la série de 275 cas de HAZERICK (cité par DUBOIS et JULIEN), avec ou sans manifestations hémorragiques. Les données plaquettaires étant utilisables chez 86 malades de la série de HARVEY, chez 23 patients, soit 26% elles étaient définitivement abaissées. Selon GODEAU, une thrombopénie est retrouvée dans 14 à 25% des cas de lupus érythémateux.

+ Purpura thrombopénique et lupus :

Plus souvent qu'une anémie hémolytique acquise, le purpura thrombopénique peut constituer le premier signe d'un L.E.D. encore méconnu (BARRIERE, DUBOIS, DEBRAY, JULIEN). COPELAND, sur 45 cas de L.E.D., cite un purpura thrombopénique révélateur de la maladie. HARVEY, sur 22 purpuras thrombopéniques au cours du L.E.D., décrit le purpura thrombopénique comme étant isolé 9 fois et, dans un cas précédant toutes les autres manifestations du lupus de 7 ans. Dans la série de 200 cas de LARSON, 7 malades subirent une splénectomie pour purpura thrombopénique idiopathique et, ne présentèrent que plus tard un lupus érythémateux typique.

Bien que les observations les plus intéressantes soient celles où un purpura thrombopénique d'apparence idiopathique est la manifestation initiale d'un lupus érythémateux, (BARRIERE, JULIEN...), le plus souvent,

on voit le purpura thrombopénique venir se greffer sur l'évolution d'une maladie lupique caractérisée (DEBRAY).

Dans d'autres cas, c'est l'examen anatomique de la rate, soit à l'autopsie, soit après splénectomie qui permet de corriger le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique retenu jusqu'alors (DEBRAY).

+ Caractères du purpura thrombopénique dans le

lupus :

Les purpuras thrombopéniques du L.E.D. ne possèdent pas, du point de vue médullaire et sanguin de caractères les opposant aux purpuras thrombopéniques idiopathiques aigus ou chroniques (DEBRAY).

La moëlle osseuse est en règle riche en mégacaryocytes (DUBOIS, DEBRAY).

La splénomégalie est très inconstante, les manifestations hémorragiques volontiers indépendantes du déficit plaquettaire (DEBRAY).

Dans la série de HARVEY, 12 malades avaient une thrombopénie sévère avec des chiffres de plaquettes inférieurs à 50 000, 7 autres avaient des chiffres compris entre 50 000 et 100 000 sans manifestation hémorragique, 4 autres avaient des chiffres variant de 100 000 à 150 000.

Dans la série de LARSON, 15 patients sur 196 avaient des chiffres plaquettaires inférieurs à 100 000. à 2 contrôles hématologiques au moins, 9 malades seulement présentaient des manifestations purpuriques. Une thrombopénie modérée (50 000 à 100 000) apparaît souvent durant les périodes d'exacerbation de la maladie sans aucune tendance hémorragique (DUBOIS).

Il est à noter que le purpura couramment observé dans le lupus (noté par KAPOSI en 1872, puis par OSLER en 1895) peut être dû à d'autres facteurs que la thrombopénie : des facteurs vasculaires, l'azotémie (KEIL 1937).

Il est malheureusement difficile de poser le diagnostic de lupus érythémateux en face d'un purpura thrombopénique quand le malade est vu pour la première fois. Des recherches de cellules L.E. sont couramment réalisées dans tous les cas de purpura thrombopénique idiopathique pour DUBOIS et, jusqu'à présent un test seulement fut trouvé positif dans une thrombopénie sans autre manifestation de lupus.

Les points de contact entre maladie lupique et purpura thrombopénique idiopathique sont certains mais, le lupus érythémateux n'est, en définitive qu'une cause exceptionnelle de ce syndrome (GODEAU).

Il faut reconnaître que les purpuras thrombopéniques de la maladie lupique sont ceux qui permettent le plus de découvertes à l'immunohématologiste (DEBRAY), grâce à l'étude de différents tests :

. test indirect de consommation de l'antiglobuline, décelant les anticorps gammaglobuliniques fixés sur les plaquettes.

. test de Coombs indirect ou direct révélant les thromboagglutinines complètes et incomplètes.

. réaction de fixation du complément etc...

JULIEN, LAROCHE).

4 - Critères du diagnostic :

L'American Rheumatism Association a établi une liste de 14 symptômes : si 4 d'entre eux sont présents, le diagnostic de lupus a 90% de chances d'être correct. C'est seulement dans 2% des polyarthrites rhumatoïdes et dans 1% de maladies variées que 4 critères ont été

retrouvés simultanément (GODEAU).

5 - La splénectomie dans le lupus érythémateux

La recherche que nous avons effectuée dans la littérature, nous a permis de mettre en évidence 2 grandes indications de la splénectomie dans le lupus : l'anémie hémolytique acquise et le purpura thrombopénique. Nous avons retrouvé quelques autres cas de splénectomie dans le lupus mais, il s'agit de cas isolés que nous citerons seulement.

Nous soulignerons l'importance accordée par nombre d'auteurs à "l'apparition" d'un lupus érythémateux après splénectomie : nous avons cru bon d'inclure ces observations dans notre étude. En effet, le diagnostic de L.E.D. n'est pas aisé et, même si un purpura thrombopénique par exemple précède de plusieurs années les autres manifestations d'un lupus, peut-on affirmer à coup sûr que la maladie lupique n'existait pas alors? Doit-on suggérer qu'il existait en fait deux maladies : un purpura thrombopénique idiopathique puis un lupus? Et la splénectomie, si utilisée comme moyen thérapeutique de ce purpura thrombopénique idiopathique, quels que soient ses résultats, doit-elle être *obligatoirement* rendue responsable de l'apparition de la maladie lupique? Autant de questions, auxquelles il est bien difficile de répondre!

A) Les résultats de la splénectomie : quelques observations de la littérature :

1 - Dans les anémies hémolytiques acquises du lupus érythémateux :

VIDEBAEK (1962) publie plusieurs cas, dont 2 dans lesquels une splénectomie fut réalisée :

Le cas 1 concerne une fillette de 12 ans chez laquelle on découvrit soudain un taux d'hémoglobine à 7g avec 48% de normoblastes dans la moëlle. La rate était hypertrophiée, la V.S. à 120 mm. Le taux d'hémoglobine augmenta spontanément à 12g. Des épisodes d'anémie s'améliorant spontanément, se renouvelèrent en 2 semaines. En juin 1959, le taux d'hémoglobine était à 5,8g. Des transfusions répétées n'eurent aucun effet. La splénectomie fut réalisée, sans amélioration des taux d'hémoglobine, de réticulocytes, sans effet sur le test de Coombs. La malade fut mise aux corticoïdes. L'hémoglobine s'éleva à des valeurs normales, le test de Coombs se négativa en 6 mois, la V.S. baissa de 144 mm à une valeur normale. La recherche de cellules L.E. était positive. La malade était en vie 4 ans après le début de sa maladie.

Le cas 4 concerne une fille de 17 ans qui présenta en 1946 un B.W. positif avec élévation de la V.S. Elle fut traitée médicalement et, présenta un ictère peu de temps après qui fut interprété comme la conséquence de la thérapeutique. Cependant, la V.S. persistait augmentée et, 4 ans plus tard apparut un tableau d'hémolyse sévère avec ictère, splénomégalie et B.W. fausement positif. Le test de Coombs direct resta positif 7 ans et demie. La splénectomie fut réalisée en 1951, la rate pesait 360 grammes. Durant les 3 ans qui suivirent, l'hémoglobine fut à des taux de 12 à 13g, la V.S. persista augmentée et le Coombs positif. La patiente présenta des arthropathies puis une péricardite, une pleurésie, une néphropathie et des thromboses cérébrales terminales. Dans les derniers mois de la maladie, elle fut traitée par prednisone avec négativation du Coombs. Elle mourut en 1955, 10 ans après l'apparition des

premiers signes de L.E.D. L'autopsie confirma le diagnostic.

Le cas 1 a été splénectomisé sans le moindre effet sur l'hémolyse, la V.S. et le test de Coombs, alors que les corticoïdes institués plus tard entraînèrent une augmentation du taux d'hémoglobine de 6 à 14g et une normalisation de la V.S. Dans le cas 4, après splénectomie, le taux d'hémoglobine était de 2g supérieur à celui avant splénectomie, le test de Coombs et la V.S. demeuraient inchangés. 3 ou 4 ans plus tard, cette malade présenta une crise d'hémolyse facilement contrôlée par ACTH et, après un traitement permanent par prednisone, l'hémoglobine resta haute et le test de Coombs se négativa. Ainsi, la splénectomie a eu seulement un effet douteux sur l'hémolyse et ne sembla pas avoir influencé l'évolution de la maladie elle-même. Dans d'autres cas (autres que ceux précités), la prednisone eut de bons résultats.

DUPERRAT, DAVID (1966 et 1968) publient un cas de L.E.D. diagnostiqué plusieurs années après une splénectomie pour anémie hémolytique : une femme de 32 ans fut vue en consultation en décembre 1965 pour des lésions cutanées évoluant depuis 6 ans (débutant au niveau de la lèvre supérieur et de la pointe du nez et gagnant le visage, le cou, le cuir chevelu, les avant-bras et le tronc). De plus, les cheveux étaient fins, secs et cassants. Le diagnostic de lupus fut confirmé par une biopsie du cuir chevelu.

Chez cette patiente :

. une anémie hémolytique à auto-anticorps chauds était survenue brutalement en mars 1955, traitée un mois plus tard par splénectomie (actuellement pas de rechute, test de Coombs direct positif).

. une néphrectomie gauche avait été réalisée pour tuberculose rénale en 1950.

Actuellement, l'examen met en évidence : une hépatomégalie ferme, lisse, non douloureuse à 15 cm, connue depuis 1955 d'après la malade (éthylisme vraisemblablement); une albuminurie modérée sans signe d'insuffisance rénale, sans présence de B.K. dans les urines. La malade se plaint en outre d'asthénie.

Du point de vue biologique :

N.F. : G.R. = 3 880 000

G.B. = 5 200 avec 46% de P.N.
et 14% de P.E.

V.S. normale

Electrophorèse de protéines : augmentation légère des gammaglobulines à 17,5%

Cellules de Hargraves négatives à plusieurs reprises

Anticorps antinucléaires positifs à un taux élevé et de type homogène

Présence d'anticorps anti-DNA et anti-DNP, d'autoanticorps antiglobulaires (G.B., G.R., plaquettes).

La malade fut traitée par Cortancyl en avril 1966, ce qui entraîna en 10 jours l'atténuation des lésions cutanées.

Evolution ultérieure : la recherche de cellules L.E. devint positive; en juin 1966 : salpyngectomie bilatérale pour infection génitale; en juillet 1967 : apparition de bulles sur les bras avec fragilité cutanée sur le dos des mains, le moindre traumatisme laissant une cicatrice, pigmentation de la région malaire; dans les urines : présence d'uroporphyrine.

En somme : anémie hémolytique à auto-anticorps traitée par splénectomie sans rechute mais, test de Coombs direct persistant positif. 10 ans plus tard, apparition de lésions cutanées et diagnostic de L.E.D. confirmé par la biologie. Bon effet du Cortancyl. Un an après, d'autres lésions cutanées se manifestèrent que l'on rattacha à une porphyrie.

DUBOIS (1974) publie 2 cas d'anémie hémolytique dans le cadre d'un lupus érythémateux, en voici les résumés :

1er cas : une fillette Mexicaine de 8 ans et demie présentait un tableau typique d'anémie hémolytique auto-immune en novembre 1949, traitée en mars 1950 par splénectomie sans amélioration. En mai 1950, apparurent des arthrites avec péricardite, et pleurésie. En juillet 1950, une éruption en "ailes de papillon" survint, durant plusieurs semaines. La recherche de cellules L.E. était négative en octobre 1950. La thérapeutique par ACTH eut un effet bénéfique sur les signes cliniques et biologiques.

2è cas (pas de splénectomie mais, nous le citerons cependant à titre de comparaison) : une fille Mexicaine de 17 ans tomba malade à la suite de l'utilisation d'une teinture pour ses cheveux. Durant les semaines qui suivirent, un tableau classique d'anémie hémolytique auto-immune se développa. La recherche de cellules L.E. fut positive et permit le diagnostic. Quelques jours plus tard, apparut un épanchement pleural bilatéral puis, survint une néphropathie. La patiente répondit bien au traitement par ACTH. La néphropathie s'améliora et on ne trouva presque plus de facteur lupique dans le sérum.

BEST & DARLING, dans la revue qu'ils effectuèrent, découvrirent 4 malades chez lesquels une anémie hémolytique était le principal signe de début de lupus, 2 d'entre eux répondirent partiellement à la splénectomie au moins 8 ans après l'intervention. D'autres malades subirent une splénectomie pour anémie hémolytique et d'autres symptômes de lupus érythémateux sans aucune réponse à l'intervention.

GODEAU (1976) : une anémie hémolytique à auto-anticorps chauds peut révéler un lupus et précéder de plusieurs années l'apparition des autres signes. La splénectomie est réputée peu souhaitable dans de tels cas qui répondent généralement à la corticothérapie.

2 - Dans les thrombopénies du lupus érythémateux :

SIGUIER & Col. (1961) rapporte un cas dont voici le résumé : une jeune fille de 18 ans, indemne de tout antécédent pathologique, présente le 10.1.1960 un purpura thrombopénique d'allure idiopathique, récidivant (plaquettes = 62 000 au cours de la première poussée avec purpura pétéchial, discrètement ecchymotique : traitement vitaminé seulement; 2è récidive avec plaquettes à 48 000 : même traitement; 3è poussée avec plaquettes à 51 000) mais, n'ayant jamais entraîné de manifestations inquiétantes. Le 21 mars (2 mois après les premières manifestations), elle subit une splénectomie - à nos yeux illégitime et prématurée - d'effets immédiats très satisfaisants. 3 mois et demie plus tard, éclate et se développe un syndrome cutané, articulaire et viscéral, témoignant d'un grand lupus érythémateux classique, sanctionné par la présence de cellules de Hargraves. Et, en 8 semaines d'évolution, la malade meurt en dépit d'une corticothérapie massive.

SIGUIER ajoute : "il est permis de se demander, à la lumière d'observations récentes, si cette splénectomie, d'indication très discutable n'a pas, en outre, été dangereuse".

BEST & DARLING (1962) : nous rapportons 2 de leurs observations :

Cas 26 : un homme de 20 ans fut hospitalisé en février 1948 pour des manifestations typiques de purpura thrombopénique idiopathique avec plaquettes à 15 500. La splénectomie fut réalisée en juillet 1948. L'histologie de la rate ne montra rien de spécial. La réponse hématologique fut excellente. Le malade allait bien, quand il fut réhospitalisé en avril 1954 (5 ans et demie plus tard) pour arthralgies et amaigrissement. Il fut amélioré par de petites doses de cortisone. Cependant, de la fièvre avec sueurs, nouvelles arthralgies amenèrent une hospitalisation en août 1954. De grosses doses de cortisone améliorèrent le malade mais, il fallait augmenter les doses de plus en plus pour contrôler la maladie. Le diagnostic de L.E.D. fut porté début 1955, avec cellules L.E. positives. 200 mg par jour de cortisone furent nécessaires, malgré tout le patient présentait des signes psychiatrique. Une éruption maculopapulaire apparut en octobre 1955 avec anémie, albuminurie, cellules L.E. très positives. Le malade mourut 8 ans et demie après splénectomie.

Cas 79 (TAMPONI) : une femme de 22 ans développa une thrombopénie sans manifestations hémorragique, avec une éruption en "ailes de papillon" typique du lupus érythémateux. Des saignements patents se manifestèrent seulement 18 mois plus tard. La recherche de cellules L.E. était positive. 2 mois plus tard, un traitement corticoïde entrepris, n'eut aucun effet immédiat sur les tendances hémorragiques. Après une année durant laquelle des saignements se reproduisirent avec métrorragies massives, une splénectomie fut réalisée. La réponse clinique et hématologique fut excellente et, la malade allait bien 3 ans et demie après.

DUCKETT (1963) : un patient qui présentait une thrombopénie dans le cadre d'un L.E.D., subit une splénectomie avec excellent résultat : normalisation des chiffres sanguins. Une infection emporta le patient 7 mois après l'intervention.

GIGANTE & TEODORI (1968) rapportent un cas : une jeune fille de 16 ans présenta pour la première fois en août 1963 des pétéchies avec ecchymoses sur le tronc et les membres. La formule sanguine montra un taux de plaquettes à 20 000. On porta le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique. La malade fut traitée par cortisone mais, dès que les doses étaient diminuées, les manifestations hémorragiques s'accroissaient, ce qui motiva une hospitalisation en novembre 1963. Les plaquettes étaient à 11 850, le test du lacet positif, le test de Coombs négatif et on ne trouva pas d'anticorps antiplaquettaires. La patiente fut traitée par transfusions et cortisone à hautes doses mais, les manifestations hémorragiques récidivèrent à l'essai de diminution des doses. Le myélogramme révéla un blocage de maturation de la série mégacaryocytaire. La splénectomie fut réalisée en février 1964. Après l'intervention, le taux de plaquettes s'éleva à des chiffres normaux, les signes hémorragiques disparurent. La malade fut bien jusqu'en septembre 1965 quand apparurent des arthralgies. Elle fut réhospitalisée en octobre 1965. A l'examen : adénopathies axillaires bilatérales, tuméfactions articulaires.

Du point de vue biologique : plaquettes à 390 000, Hb à 11,5g, G.B. à 12 500 avec 64% de P.N. et 5% de P.E., facteur rhumatoïde positif, cellules L.E. positives. Ultérieurement, la malade présenta un peu de température, les manifestations articulaires furent contrôlées par les corticoïdes et de l'indométhacine. En janvier 1967, on essaya de réduire les doses de cortisone mais, de nouveau apparurent température, signes cutanés, arthralgies diffuses. Les taux de plaquettes restaient normaux., les cellules L.E. très positives avec présence de facteurs antinucléaires. En septembre 1967, elle présenta 2 épisodes fébriles avec manifestations cutanées et hyperazotémie à 0,69 gramme par litre. Elle quitta l'hôpital en novembre 1967 avec un bon état général et un traitement à base de méthylprednisolone.

Conclusion des auteurs : la splénectomie s'est révélée très efficace sur la thrombopénie, sans que l'on puisse affirmer un effet négatif sur la maladie de base. L'indication d'intervention dans le purpura thrombopénique résistant aux corticoïdes, demeure pleinement justifié, même si celui-ci peut être l'expression initiale d'un L.E.D.

JULIEN, en 1971 dans sa thèse, rapporte une observation de splénectomie pour purpura thrombopénique d'allure essentielle, manifestation initiale d'un lupus : une femme de 37 ans est hospitalisée en 1955 pour un purpura étiqueté purpura thrombopénique idiopathique. 4 mois après la première hospitalisation, on pratique une splénectomie qui est suivie par une remontée spectaculaire du chiffre des plaquettes. 2 mois après cette intervention, la malade présente un ictère dont l'évolution est bénigne. A 45 ans, on découvre chez cette patiente un goitre. Le diagnostic de thyroïdite de Hashimoto est évoqué. A 46 ans (9 ans après l'apparition du purpura), la malade présente un lupus érythémateux cliniquement évident mais, les examens biologiques spécifiques n'ont été pratiqués malheureusement que bien plus tard, la patiente étant sous corticoïdes, le résultat se révélant négatif. 2 ans après l'apparition du lupus, la malade présente des troubles pulmonaires atypiques qui se renouvellent chaque année, en hiver. A 51 ans, c'est à dire 14 ans après la splénectomie, on découvre dans le sérum un anticorps antiE (probablement induit par les transfusions). Un an plus tard, elle est suivie et traitée pour une périarthrite scapulohumérale. Les anticorps anti-thyroïde recherchés se révèlent positifs. En 1971, la malade va bien, suit toujours son traitement corticoïde, les signes cliniques du lupus érythémateux ne se manifestant plus.

RABINOWITZ & DAMESHEK, en 1960, retiennent au total, sur 78 purpuras thrombopéniques splénectomisés, 14 cas qui se sont révélés être en liaison avec un L.E.D. Le diagnostic étant affirmé par l'association à la thrombopénie, dans 2 cas d'une fibrose péri-artériolaire de la rate, dans 5 cas de lésions discoïdes apparues seulement après la splénectomie, enfin dans 3 cas la recherche de cellules L.E. se révéla positive respectivement 5 ans, 6 ans et 8 ans après la splénectomie.

HARVEY & Col. collectèrent 5 cas de purpuras thrombopéniques comme manifestation initiale d'un L.E.D., la splénectomie fut réalisée dans 4 cas avec de bons résultats. 7 malades de la revue de 200 cas de LARSON, subirent une splénectomie pour purpura thrombopénique idiopathique avec apparition d'un L.E.D. dans les suites. 3 malades présentèrent une rémission permanente et, 2 autres une amélioration temporaire de la thrombopénie. L'histologie de la rate dans 4 cas, révéla les signes classiques du lupus érythémateux systémique (DUBOIS).

3 - Dans d'autres indications de la splénectomie dans le lupus érythémateux :

Comme l'écrit DUBOIS : "une splénectomie de routine a même été réalisée chez des malades ne présentant pas de complication hémato-logique significative". Ce fut surtout le cas de JOHNSON dont voici une observation : à la suite d'une exposition au soleil, une jeune fille Japonaise de 17 ans présenta des lésions cutanées typiques de L.E.D., avec des douleurs articulaires et musculaires, un état de malaise et de la température. La N.F. montra : un taux d'hémoglobine à 8,5g, des chiffres de globules blancs compris entre 3 900 et 5 400, des plaquettes à 355 000. A la suite d'une splénectomie, les lésions cutanées disparurent complètement, la température se normalisa, les arthralgies et douleurs musculaires persistèrent. Une atteinte rénale évidente existait depuis le début de la maladie mais, en dehors d'une flambée soudaine des signes 4 mois plus tard, la patiente demeura avec un bon état général jusqu'à 11 mois après la splénectomie, quand les signes rénaux s'aggravèrent, entraînant la mort 2 mois plus tard.

BELSASSO (1962) rapporte un cas : une femme de 38 ans présenta en avril 1955, à la suite d'une métrorragie grave, des signes cliniques d'anémie, ce qui nécessita une hospitalisation. A l'examen : la rate était notablement hypertrophiée (jusqu'à l'ombilic), le foie était augmenté de volume. La N.F. montra : G.R. = 1 620 000, Hb = 30%, globules blancs et plaquettes à des chiffres normaux. La V.S. était très élevée et il existait une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse des protéines. Le B.W. se révéla douteux : une fois positif, une fois négatif. Au myélogramme, la moëlle était pauvre en éléments de la série rouge. On mit en évidence des auto-anticorps à un taux élevé, à type d'agglutinines froides. On porta le diagnostic d'hépatosplénomégalie de nature inconnue. En janvier 1956, la malade fut réhospitalisée pour aggravation de l'anémie et baisse des plaquettes à 70 800. La splénectomie fut réalisée avec le diagnostic de syndromz bantien en mars 1956. L'histologie de la rate révéla une simple fibrocongestion. Après l'intervention, il y eut peu d'amélioration, l'anémie se répara partiellement; la patiente demeura asthénique et fébrile. En août 1958, à la suite d'une longue exposition au soleil, apparurent des lésions érythémateuses... que l'on rapporta à un lupus érythémateux. Le diagnostic fut confirmé par la présence de cellules L.E. dans le sang périphérique. Un traitement par prednisone fut entrepris avec un bon résultat; 4 mois plus tard l'arrêt du traitement entraîna la réapparition des signes cutanés, avec éruption typique en "ailes de papillon". A la N.F., les globules rouges étaient à 3 240 000 avec un taux d'hémoglobine à 30%, des globules blancs à 9 200 avec lymphocytose. Le fer sérique était abaissé, la V.S. très élevée. La moëlle osseuse était riche avec une série rouge bien représentée.

En somme : on porta un diagnostic de lupus érythémateux sub-aigu 2 ans et demie après une splénectomie pour splénomégalie avec anémie profonde et thrombopénie. Nous noterons qu'au début de la maladie, il existait déjà quelques stigmates biologiques de lupus : hypergammaglobulinémie à 26,6%, V.S. très élevée, B.W. douteux, que n'expliquait pas la seule maladie présente alors. Il existait donc déjà à cette époque un état immunitaire anormal de l'organisme, qui devait permettre le développement plus tard d'un lupus érythémateux typique.

KRAUSER (1976) rapporte un cas : une femme de 31 ans présentée en juillet 1970 un L.E.D. après la naissance de son 3^e enfant. Elle fut traitée par des salicylés, des corticoïdes peu de temps en 1972. Dans la nuit du 1^{er} avril 1974, présenta des nausées avec vomissements suivis d'une légère douleur du flanc et de l'hypochondre gauches. Dans les antécédents, on nota aucun traumatisme, il n'existait pas de splénomégalie, ni d'anomalie de la coagulation. A l'entrée à l'hôpital, la tension artérielle était à 100/60, le pouls à 100. L'abdomen était distendu, avec légère défense, un peu sensible surtout au niveau de l'hypochondre gauche. Le toucher rectal se révéla normal et, à la percussion la sonorité de l'abdomen avait disparu. Du point de vue biologique, l'hématocrite était à 22%, le taux d'hémoglobine à 7,2g, les plaquettes à 210 000. La malade fut transfusée et l'on réalisa une laparotomie exploratrice. Celle-ci permit de découvrir un hématome sous-capsulaire et plusieurs déchirures irrégulières au niveau de la face antérieure de la rate. L'histologie de la rate montra un parenchyme tout à fait normal.

Jusqu'alors, un seul autre cas de rupture spontanée de la rate associée à un lupus érythémateux a été rapporté par ZIMMERMAN & Col.

B) Anatomie-pathologique de la rate dans le lupus érythémateux :

La rate est en général hypertrophiée mais, pas toujours cependant (DUBOIS, TURIAF & Col.).

La rate est modérément augmentée de volume. Le fait le plus frappant est l'existence d'une gangue de péricapsulite qui est reconnue dans la moitié des cas environ. La présence d'infarctus de la rate n'est pas rare.

WATRIN & DUPERRAT (cités par TURIAF & Col.) décrivent comme fait le plus important, au microscope, les anneaux de fibrose qui entourent les artères pénicillées dont l'endothélium est en général intact, rarement en état de prolifération. Cette sclérose est constituée par des anneaux concentriques de fibres collagènes épaissies, provenant du réticulum adventiciel coloré en bleu par le Mallory; parmi elles sont intercalés des fibroblastes. A un stade avancé, ces fibres concentriques prennent un aspect d'homogénéisation qui signe leur dégénérescence fibroïde. La spécificité de cette fibrose est mise en doute par certains auteurs qui la retrouvent dans d'autres affections, telles que la maladie de Still et la sclérodermie. On a signalé des phénomènes de nécrose du tissu lymphatique dans les follicules de Malpighi, succédant au remaniement considérable de leur structure histologique. Autour et à l'intérieur des zones nécrosées, se retrouvent des corps de GROSS colorés en rouge violacé par l'hématoxyline, identiques à ceux qui ont été décrits dans les autres organes.

BRECKENRIDGE (1967) & Col. revoient 69 cas de splénectomie pour thrombopénie, réalisées de 1940 à 1965. Trois lésions cytologiques sont observées dans chacune des 14 sur 16 rates enlevées chez les malades souffrant d'un L.E.D. Cette association n'étant pas observée dans les rates de malades présentant un purpura thrombopénique idiopathique ou une thrombopénie en relation avec l'administration de médicaments ou une infection. Ces lésions sont :

- Les centres germinatifs, les centres primaires et les zones marginales des follicules contiennent de grandes cellules mononucléées avec des nucléoles volumineux. Des cellules d'une telle apparence ne sont jamais observées dans un centre germinatif actif mais, sont couramment signalées dans un centre primaire ou une zone marginale.

- Dans la pulpe blanche non folliculaire de la rate de tous les lupiques, on trouve des cellules du plasma. Quand les plaques sont soigneusement examinées, on note des formes anormales de ces cellules dans toutes les rates. Cette forme de cellule est observée aussi dans les ganglions des lupiques.

- La troisième lésion cellulaire est la présence de grandes cellules mononucléées non phagocytaires, avec de gros nucléoles, dans les parois et les sinus de la pulpe rouge. Une de ces lésions histologiques predomine en général mais, quand elles sont présentes toutes les trois, on peut poser le diagnostic de lupus érythémateux.

Une fibrose périartérielle (en bulbe d'oignon) était présente chez seulement 3 des rates de lupiques.

C) L'intérêt de la splénectomie dans le lupus :

BEST & DARLING (1962), afin de découvrir si oui ou non la splénectomie conduit à une dissémination d'un processus lupique latent, ont revu tous les cas de la littérature mondiale, auxquels ils ont ajouté 13 cas. Ils ont inclus dans leur étude les malades atteints de lupus érythémateux aigu ou chronique qui, à un moment de leur vie, ont présenté une anémie hémolytique auto-immune significative ou un purpura thrombopénique, avec ou non aplénectomie ou, ayant subi une splénectomie pour d'autres raisons. Ils notent que cette revue comporte quelques cas de purpura thrombotique thrombocytopénique associé à un L.E.D. Leur revue compte donc 107 cas de la littérature plus 13 cas non publiés jusque là.

1 - Lupus érythémateux systématique se manifestant après splénectomie :

34 cas + 1 cas où l'examen histologique de la rate du malade montra une fibrose périartérielle mais, sans autre signe de lupus durant 3 ans d'observation.

Dans tous les cas, la splénectomie fut réalisée pour anémie hémolytique ou, surtout pour purpura thrombopénique.

Dans plus de 85% des cas, la cytopénie répondit promptement à l'intervention et, dans moins de 10% des cas il n'y eut pas de rechute. Un lupus érythémateux patent apparut, en moyenne, 2 ans et demie après la splénectomie.

Comme le postulaient DAMESHEK & ses collaborateurs, la rate jouerait une sorte de rôle d'inhibition sur le lupus, ce qui entraînerait l'apparition des autres manifestations après la splénectomie, en peu de temps (1 mois ou 2), dans un grand pourcentage de cas.

Comme nous le constatons, écrivent BEST & DARLING, dans un grand nombre de cas, la cytopénie survint en même temps ou suivit les autres manifestations du lupus érythémateux. Dans le cas cité ci-dessus (cas 26), il y eut une amélioration clinique et hématologique après la splénectomie, les autres signes du lupus patent ne se manifestant que 5 ans et demie plus tard.

BEST & DARLING citent un autre cas (que nous n'avons pas rapporté) où un malade subit une splénectomie pour anémie hémolytique auto-immune, suivie de l'apparition des autres manifestations d'un L.E.D. 3 ans plus tard. Dans ce cas, la splénectomie n'eut pas d'effet immédiat sur les anomalies hématologiques mais, n'entraîna pas d'exacerbation de la maladie. Les exemples qui abondent dans ce sens ne manquent pas.

2 - Lupus érythémateux apparaissant après un purpura thrombopénique idiopathique ou une anémie hémolytique acquise, pour lesquels aucune splénectomie ne fut réalisée : 6 cas.

Ainsi, la splénectomie n'est pas nécessaire pour permettre à un L.E.D. de se développer après ce qui semble être une cytopénie "idiopathique". Dans 3 cas, les premiers signes de lupus se manifestèrent peu de temps après la diminution des doses de corticoïdes; ce qui fait que la maladie peut survenir plus tôt si les corticoïdes ne sont pas utilisés.

Dans ce cadre, nous citerons cette observation de BARRIERE & Col. (1968) : une fille de 17 ans et demie présenta en février 1966 une hématurie macroscopique. L'examen montra : du purpura sur les 2 membres inférieurs avec ecchymoses survenant au moindre contact ou après un léger traumatisme; un peu de température. La formule sanguine révéla : des globules rouges à 3 880 000 avec un taux d'hémoglobine à 12g, des globules blancs à 7 500, des plaquettes à 32 000-18 000. La moëlle osseuse était normale avec élévation notable du nombre des mégacaryocytes. La V.S. était pratiquement normale. On porta le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique. Un traitement par corticoïdes fit disparaître le syndrome hémorragique et le purpura en quelques semaines, sans normalisation des chiffres plaquettaires. En décembre 1967, la malade présenta des arthralgies diffuses avec asthénie, état dépressif. Début 1968, apparut une ténosynovite des fléchisseurs de la main avec polyarthrite atteignant doigts, poignets, genoux. Sur le plan biologique, la V.S. était élevée, la recherche de cellules L.E. et de facteur de Hazerick se révéla négative. La malade fut mise au repos avec des corticoïdes. En juin, l'état d'asthénie s'accentua, la V.S. était très élevée (114-119 mm) et, quelques signes d'atteinte rénale furent notés avec une urée à 0,65g. En juillet 1968, nouvelle aggravation avec anémie à 2 970 000, leucopénie à 3 900, thrombopénie à 94 000. La patiente fut réhospitalisée : température à 39°C, état général très déficient, oedèmes des paupières, adénopathies cervicales bilatérales, taux d'urée à 0,80g par litre, signes de péricardite. Les cellules de Hargraves et les anticorps antinucléaires étaient positifs, confirmant sans discussion le diagnostic de lupus. L'évolution fut rapidement fatale en dépit d'une corticothérapie intensive. Elle aura duré au total 2 ans et demie environ.

3 - Splénectomie réalisée dans un L.E.D., sans utilisation de corticostéroïdes : 30 cas.

Environ 3/4 de ces malades subirent une splénectomie pour cytopénie et, les 3/4 d'entre eux (16 sur 22) eurent une amélioration prompte et soutenue. De plus, beaucoup montrèrent une amélioration des autres signes de lupus. 23% des malades moururent en moins de 6 mois, 17% survécurent au moins 5 ans après l'intervention (à noter que certains présentaient des formes chroniques de lupus érythémateux).

Dans ce cadre, nous citerons cette autre observation de JOHNSON : une femme de 37 ans présentait un lupus chronique discoïde depuis 12 ans quand, survint une forme aiguë (aggravation de l'érythème et de l'oedème des lésions cutanées faciales, asthénie progressive, impression de malaise, arthralgies, température). Un purpura se développa très vite - en 7 mois - avec des hémorragies rétinienne, hémoptysies... La formule sanguine montra : G.B. = 3 000-4 000, Hb = 6g, plaquettes = 3 000. Une splénectomie fut réalisée, suivie par une amélioration rapide. La patiente prit du poids, recouvra des forces; cependant, les lésions cutanées persistèrent. Elle demeura améliorée 7 ans plus tard.

2 autres cas de BEST & DARLING (cas 57 et 59) illustrent le problème d'un purpura thrombopénique se développant dans le cadre d'un lupus chronique discoïde : la splénectomie donna de bons résultats initiaux et, dans un cas survint plus tard un L.E.D.

Pour BEST & DARLING, la splénectomie ne doit pas être une méthode de traitement usuelle du lupus érythémateux car, d'une part beaucoup de malades meurent peu de temps après et, d'autre part la thérapeutique corticoïde est très valable (à noter que les conclusions de JOHNSON confirment également ce fait). Dans l'ensemble, nous constatons une tendance à l'amélioration plutôt qu'à l'aggravation du lupus après splénectomie.

4 - Splénectomie réalisée dans un lupus érythémateux, avec utilisation de corticoïdes : 15 cas.

Dans 80% des cas, la splénectomie fut réalisée pour cytopénie et, dans 75% de ces cas, il y eut une réponse rapide. Cependant, une rechute hématologique fut observée chez presque la moitié des malades, un mourut en moins de un an de lésions rénale. La survie dans l'ensemble fut de 1 an et plus (Cf. cas 79 de TAMPONI cité ci-dessus).

5 - L.E.D. avec purpura thrombopénique ou anémie hémolytique, sans utilisation de splénectomie : 34 cas.

Dans la plupart des cas, la sévérité du lupus érythémateux était légère ou modérée. Dans 1/4 des cytopénies (4 sur 16), une rémission spontanée survint sans corticoïdes, alors que dans plus de 70% des cas une amélioration nette survint après utilisation des corticoïdes. Plus de 1/4 des patients moururent d'hémorragies. Avant l'ère des corticoïdes, 80% des malades mouraient en moins de un an, aucun ne survivait plus de 5 ans après l'apparition des premiers signes.

Nous citerons ici, cette observation de VIDEBAEK (cas 3) : une fille de 17 ans présenta tout d'abord des arthropathies migratrices. 4 ans et demie plus tard, survinrent une éruption faciale, une anémie hémolytique avec V.S. très accélérée et Coombs direct légèrement positif, un syndrome néphrotique. A la formule sanguine : G.B. = 3 300, plaquettes = 7 800. L'état de la malade se détériora très rapidement en dépit de la prescription de prednisone à hautes doses, le test de Coombs se négativa mais,

l'hémolyse demeura prononcée. La patiente mourut dans un tableau d'oedèmes sévères à l'âge de 22 ans. L'autopsie confirma le diagnostic de lupus érythémateux.

Conclusions de BEST & DARLING : la cytopénie "immune", quand correctement traitée, n'est pas fatale en général. Un lupus érythémateux systémique typique, en dépit du traitement, conduit à la mort de toute manière. La réalisation de courbes de survie dans nos différents groupes, en tenant compte de la multiplicité des facteurs qui peuvent intervenir, a montré : que le groupe de malades splénectomisés à une médiane de survie estimée à 4,5 ans, alors que celle du groupe des malades non splénectomisés est de 0,8 an seulement. Il existe donc une différence impressionnante entre les 2 groupes mais, comme les 2 groupes ne sont pas égaux à l'égard de plusieurs facteurs qui peuvent intervenir, l'on ne peut attribuer la différence observée à la *seule intervention*. Mais, la différence est telle que nous ne croyons pas non plus qu'elle soit expliquée seulement par tous ces autres facteurs. Autrement dit, il semble vraisemblable que la splénectomie est d'un effet très bénéfique sur la survie des malades souffrant d'un lupus érythémateux compliqué de cytopénie "immune". En tout cas, dans cette série le lupus n'a pas été en général aggravé par l'ablation de la rate.

DAMESHEK & ELLIS (1975) concluent : la splénectomie peut être utilisée de façon très valable dans le traitement des cytopénies immunes survenant au cours de l'évolution du L.E.D.

L'intérêt de la splénectomie dans les anémies hémolytiques auto-immunes associées au lupus :

VIDEBAEK (1962), DEBRAY (1962) : les corticostéroïdes ont acquis une importance plus grande et, la splénectomie est moins utilisée. Tous les malades cependant, ne répondent pas de façon satisfaisante à la corticothérapie et, dans ces cas la splénectomie est réalisée. Des objections contre la splénectomie se sont élevées : DAMESHEK & REEVES constatarent dans 3 cas une exacerbation du lupus érythémateux après l'intervention - un malade avait en plus d'une anémie hémolytique, un purpura thrombopénique, le pronostic a priori ne semblant pas bon - et, les 2 autres patients ne s'aggravèrent pas jusqu'à plusieurs mois après la splénectomie.

D'autres malades ont été splénectomisés sans aucune exacerbation de leur maladie (DUBOIS 1952, EVANS) mais, l'hémolyse s'améliora dans peu de cas (BEICKERT, DUBOIS 1952, SARLES & LEVIN).

Des reprises ultérieures de l'hyperhémolyse sont possibles et, dans ce cas la corticothérapie pourra recouvrer plus ou moins nettement son activité (DEBRAY). Des observations très suggestives montrent la survenue d'une grande hémolyse chez des splénectomisés, confirmant le caractère non nécessaire du tissu splénique, pour assurer à la fois une grande production d'anticorps et une destruction très active d'hématies (DEBRAY).

DUBOIS (1974) : les corticostéroïdes, aux doses de 60 à 80 mg par jour de prednisone arrêtent le processus hémolytique en moins de une semaine : ils devraient être utilisés dans tous les cas, comme thérapeutique de départ. Il est invraisemblable que la splénectomie apporte des résultats favorables, à long terme, dans les anémies hémolytiques : elle devrait donc être évitée.

L'intérêt de la splénectomie dans les purpuras thrombopéniques associés au lupus :

SIGUIER (1961) : DAMESHEK, sur une série de 78 cas de purpuras thrombopéniques idiopathiques splénectomisés, relève 14 observations de lupus érythémateux caractérisé et, chez 2 de ces 14 sujets, l'exacerbation de la maladie après splénectomie lui paraît évidente. D'autres observations confirment des faits : celles de HARGRAVES, BAEHR, etc... (cités par SIGUIER). Dans l'observation que nous avons rapportée (Cf. ci-dessus), il est difficile de ne pas admettre, alors qu'aucun antécédent de lupus ne pouvait être retenu, que la splénectomie réalisée pour un purpura thrombopénique idiopathique, peu alarmant en soi, a représenté l'accident révélateur, sinon déclenchant d'une maladie lupique demeuré jusque là infraclinique.

Nous noterons que Charles DOAN & Col., sur une série de 381 cas de purpuras thrombopéniques observés en 28 ans, où un grand nombre de malades furent splénectomisés, nièrent que la splénectomie pouvait représenter un *dangerieux hasard*, responsable de l'aggravation ou du déclenchement d'un lupus érythémateux aigu disséminé.

On peut donc se demander si le traumatisme opératoire, quel qu'en soit le siège, ne pourrait pas jouer un rôle révélateur, au même titre que d'autres facteurs aussi disparates que l'exposition au soleil, la grossesse ou la remarquable sensibilité de ces sujets aux médicaments les plus divers (SIGUIER).

DEBRAY, DUBOIS (1974) : lorsque la corticothérapie convenablement maniée, échoue contre les conséquences hémorragiques de la thrombopénie, la splénectomie doit être envisagée. Elle a apporté d'excellents résultats sur le plan hématologique, même lorsque la maladie lupique continue d'évoluer pour son propre compte, en dépit de puissants motifs d'hostilité existant à son encontre. EVERSOLE, par exemple, retient 5 améliorations cliniques et hématologiques après splénectomie chez 6 lupiques opérés avec le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique.

BRECKENRIDGE & Al. (1967) effectuèrent une étude de 69 cas de thrombopénie :

- Chez 14 malades, la thrombopénie était en relation, soit avec l'utilisation de drogues, soit avec la survenue d'une infection.

- Restaient 55 malades : après splénectomie, l'étude histologique de la rate (voir ci-dessus) et l'évolution clinique, permirent d'affirmer 16 cas de L.E.D. Autrement dit : 16 sujets ont présenté une thrombopénie associée à un lupus érythémateux et, les 39 autres cas de thrombopénie furent étiquetés "idiopathiques".

- Devenir des 16 sujets atteints de lupus : 9 d'entre eux montrèrent une rémission permanente de leur thrombopénie après intervention, un seulement présenta des complications rénales. Peut-être que l'évolution plus bénigne de ces patients est due à l'absence de la rate (faisant que leur réponse immunologique est altérée)? Comme BEST & DARLING, nous remarquons le bon pronostic de la maladie après la splénectomie.

- Devenir des 39 sujets atteints de purpura thrombopénique idiopathique : chez 24 d'entre eux seulement survint une rémission permanente après splénectomie.

DUBOIS (1974) : le mécanisme de la thrombopénie dans le lupus érythémateux est inconnu. Alors que la splénectomie est en général suivie par une élévation soutenue des plaquettes, aucun élément ne permet

d'affirmer que la déficience plaquettaire est secondaire à une maladie quelconque de la rate. Dans quelques cas, nous constatons que la rate est normale au début de la maladie lupique. La thrombopénie est due, plus vraisemblablement, aux anomalies sérologiques. L'incidence du L.E.D. après splénectomie pour purpura thrombopénique est de 1,2% environ. La splénectomie n'entraîne pas de dissémination des signes ou de précipitation de l'évolution chez aucun malade. Nombre d'auteurs pensent que les risques vitaux engendrés par les crises de thrombopénie aiguë, pèsent plus dans la balance que le risque de survenue d'un L.E.D. La revue de la littérature que nous avons effectuée, ne nous a pas permis de découvrir d'autres constatations semblables à celles de DAMESHEK.

6 - Le pronostic actuel de la maladie lupique :

Schématiquement, nous pouvons décrire trois formes cliniques principales, selon la richesse symptomatique et le mode évolutif.

A) La lupo-érythémato-viscérinite maligne comporte de très riches manifestations viscérales qui évoluent vers la mort en quelques semaines. Faits rares cependant : qui, d'une part apparaissent souvent comme le terme évolutif d'une maladie longtemps latente, d'autre part la thérapeutique moderne corticoïde et immunosuppressive est susceptible de stopper ces évolutions dans quelques cas.

Nous citons à ce propos une étude de KERL & Col. (1973) : dans 6 cas de lupus érythémateux systémique, un traitement combiné à base d'immunosuppresseurs comprenant essentiellement azathioprine, de corticoïdes (prednisolone), d'antiinflammatoires (indométhacine) et d'antipaludéens (chloroquine) apporta de bons résultats.

B) Les lupus pauci, voire franchement monosymptomatiques : pendant de nombreuses années, tout va se résumer à quelques arthralgies ou à de petits signes cutanés, associés à des altérations biologiques mineures. La maladie persiste cependant et est toujours susceptible de donner lieu à une aggravation inopinée, ce risque justifiant une surveillance au long cours de ces sujets.

C) Les formes intermédiaires sont les plus fréquemment observées : formes subaiguës plutôt que formes aiguës.

Ce polymorphisme de la maladie lupique fait comprendre à la fois que le diagnostic puisse être difficile et, que le traitement doive être proportionné à la gravité de la maladie, les risques médicamenteux devant toujours être mis en balance avec les risques évolutifs spontanés. Le pronostic de la maladie lupique, s'il reste sévère, a été néanmoins nettement amélioré depuis 20 ans; 75% de survie à 5 ans et 50% à 15 ans, sont les chiffres que nous pouvons actuellement retenir (GODEAU).

7 - Conclusion

Le lupus érythémateux est, par excellence, une de ces maladies dites "auto-immunes", si l'on considère ses nombreux aspects cliniques et évolutifs, la multiplicité des perturbations biologiques susceptibles d'exister à un moment ou à un autre de l'évolution de la maladie (V.S. élevée, hypergammaglobulinémie, hyperfibrinogénémie, diminution du

taux du complément, fausses réactions sérologiques, présence d'anticoagulants circulants, d'anticorps antinucléaires, anti-DNA, antiglobulaires etc... sans oublier la cellule de Hargraves et le facteur lupique : clé du diagnostic).

Le diagnostic n'en est, certes pas aisé et, plusieurs années peuvent s'écouler entre l'apparition d'un symptôme peu typique et les autres manifestations de la maladie. Il suffit pour cela de nous reporter aux multiples discussions engendrées par l'existence d'un purpura thrombopénique ou d'une anémie hémolytique acquise, quelques années ou quelques mois avant la survenue des autres signes du lupus.

La splénectomie ne saurait être la thérapeutique de choix du lupus érythémateux, quoi que la suppression de cet organe immunitaire qu'est la rate puisse sembler logique dans le cadre d'une maladie "auto-immune". Bien que la splénectomie ait été utilisée dans quelques cas de lupus érythémateux proprement dits (une observation de JOHNSON, une de KRAUSER pour rupture de rate, une de BELSASSO pour splénomégalie sclérocongestive), ses deux principales indications demeurent, dans le cadre de la maladie lupique, l'anémie hémolytique et le purpura thrombopénique.

Pour certains auteurs, la splénectomie a été responsable de l'exacerbation de la maladie ou même de son déclenchement : voir ci-dessus une observation de SIGUIER qui, conclue en ces termes : "il est nécessaire de rechercher systématiquement une maladie lupique possible devant tout purpura thrombopénique d'allure essentielle et, d'en tenir compte dans les examens pré-opératoires et la surveillance des purpuras splénectomisés. A propos de cette observation de SIGUIER, deux points méritent d'être soulignés :

- D'une part, en nous référant au chapitre pronostic du lupus, dans quelques rares cas bien sûr, la maladie peut évoluer vers la mort en quelques semaines (8 semaines dans l'observation de SIGUIER).

- D'autre part, comme SIGUIER lui-même l'a écrit : *"la splénectomie dans ce cas fut illégitime et prématurée"* : purpura, quelques ecchymoses, sans aucun saignement des muqueuses, plaquettes à 54 000 au cours de la 3^e poussée et, surtout *aucune tentative de traitement par les corticoïdes* ne fut faite.

Dans les anémies hémolytiques du lupus érythémateux, la splénectomie - utilisée seulement en cas d'échec des corticoïdes - n'améliore que peu l'hémolyse en général (VIDEBAEK, DUBOIS...) mais, la corticothérapie pourra alors, sauf contre-indication, être reprise.

Dans le purpura thrombopénique du lupus, nombre d'auteurs s'accordent pour écrire que la splénectomie conserve tout son intérêt, apportant parfois l'amélioration que l'on n'escomptait plus avec les corticoïdes.

L'observation que nous relatons, concerne une "collagénose", peut-être un lupus. La patiente, splénectomisée pour leucopénie et thrombopénie avec splénomégalie (aspect stimulé de la ponction de rate) présentait un résultat hématologique remarquable, maintenu déjà 3 ans. Au dernier contrôle (d'août 1976), elle allait bien et, seuls les anticorps antinucléaires de mai 1976 revinrent très positifs à un taux de 1/4096e, de type homogène.

IV LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE

Le purpura thrombotique thrombocytopénique, encore appelé maladie de MOSCHOWITZ, du nom de l'auteur qui le décrit en premier en 1925, consiste en une capillarite ou artériolite primitive, avec infiltration fibrinoïde des parois vasculaires. Au niveau de cette altération qui aboutit à une protrusion de la paroi vasculaire en forme d'un anévrysme, peuvent se produire une accumulation de plaquettes et une oblitération plus ou moins complète de la lumière du vaisseau. Néanmoins, il ne semble pas s'agir d'une véritable thrombose avec formation d'un réseau de fibrine et, le terme de purpura thrombosant thrombocytopénique paraît impropre et inexact. La diffusion parfois considérable de ce processus lésionnel vasculaire, explique la symptomatologie polymorphe de l'affection, puisque l'on peut observer les localisations les plus variées, viscérales notamment, associées aux divers aspects de purpura (DELARUE & Col.).

Depuis, plus de 300 cas ont été relatés et, l'incidence de la maladie paraît en augmentation, ce qui reflète peut-être une meilleure connaissance de ses aspects cliniques, biologiques et anatomiques.

Classiquement, le purpura thrombotique thrombocytopénique est caractérisé par une triade faite d'une anémie hémolytique de type microangiopathique, d'un purpura thrombocytopénique et, d'anomalies neurologiques. Mais, certains auteurs ayant constaté la fréquence de 2 signes associés, en l'occurrence fièvre et signes rénaux, préfèrent décrire la maladie avec ces 5 signes. (LUKES cité par DAMESHEK & ELLIS). La maladie atteint les sujets âgés de 10 à 40 ans en moyenne, avec un pic de fréquence au cours de la troisième décennie. Deux formes cliniques sont classiquement décrites : une forme aiguë la plus commune, la mort survenant généralement en plusieurs semaines; une forme chronique, beaucoup moins fréquente, pouvant évoluer plusieurs mois ou années (DAMESHEK & ELLIS).

La maladie est diagnostiquée le plus souvent en post-mortem. Elle est toujours considérée par la plupart des auteurs comme uniformément fatale, sans traitement effectif (GOLDENFARB, DELARUE & Col. DISTENFELD). 72% des 275 cas publiés avant 1966 moururent en 90 jours environ après le début de la maladie, en dépit de diverses formes de traitement (BERNARD & Col.). DAMESHEK & ELLIS, en 1975, sur plus de 300 cas, notent moins de 10% de survie à long terme.

En 1927, la splénectomie fut réalisée pour la première fois dans le purpura thrombotique thrombocytopénique chez un malade moribond, qui mourut tout de suite après l'intervention. Les premiers succès de la splénectomie furent rapportés en 1951 par GARDNER et MEACHAM (cités par BERNARD). Des rémissions soutenues par traitement associant stéroïdes et splénectomie furent décrites en 1957 par RODRIGUEZ et SHAPIRO (cités par BERNARD).

Depuis, la splénectomie a souvent été utilisée, en association avec d'autres thérapeutiques médicamenteuses, dans la maladie de MOSCHOWITZ : corticoïdes à doses massives (DISTENFELD & Col., GOLDENFARB & Col., HOWARD & Col.), corticoïdes et Dextran 70 (CUTTNER), dipyridamole et aspirine (REYNOLDS & Col.), avec de bons résultats et amélioration de la survie. FABRI & Col. pratiquèrent une splénectomie tôt, chez 5 patients, sans effet, l'évolution se poursuivant inexorablement.

Pour DAMESHEK & ELLIS (1975) : dans le purpura thrombotique thrombocytopénique, comme dans la sphérocytose héréditaire, la rate semble jouer un rôle identique : les cellules rigides sont prises au piège et réduites en fragments et, les globules rouges qui quittent la circulation splénique, plus vulnérables, sont encore endommagés et détruits dans les petits vaisseaux périphériques.

CHAPITRE IV

LA SPLENECTOMIE DANS LA MALADIE PERIODIQUE

I HISTORIQUE

La première description de la maladie périodique, avec sa triade classique (fièvre, douleurs abdominales, douleurs articulaires) semble due à HEBERDEN en 1816 (thèse de VINCENT, SIGUIER & GODEAU 1966) puis, ALT & BARKER publient en 1930, sous le nom de "fièvre d'origine inconnue", le cas d'un jeune Arménien qui, durant plus de trente ans présenta des crises abdominales et thoraciques et, chez lequel une splénectomie fut réalisée.

ALTHAUSEN, en 1937 remarque le caractère familial de la maladie et note l'existence d'une albuminurie transitoire (thèse de VINCENT).

L'individualité de la maladie périodique est reconnue plus tard et, elle est décrite sous différentes terminologies (thèse de TOLEDANO) :

- Péritonite paroxystique bénigne par SIEGAL en 1945
- Maladie périodique par REIMANN en 1948
- Epanalepsie par MAMOU & CATTAN en 1953, en 1951 décrivent les premières observations françaises
- Maladie dite périodique par Fred SIGUIER
- Familial mediterranean fever par HELLER & SOHAR en 1958
- Familial recurrent polyserositis par PRIEST et NIXON en 1959
- Polysérite récidivante par EHRENFELD en 1961
- Polysérite familiale paroxystique par SIEGAL en 1964.

D'ores et déjà, nous voudrions souligner la difficulté du diagnostic de la maladie qui repose sur un ensemble de critères :

- Etiologiques : ethnique, âge, hérédité etc...
- Cliniques avec 2 groupes :
 - . les crises
 - . l'amylose, essentiellement rénale qui détermine le pronostic
- Evolutifs.

II RAPPELS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

1 - Fréquence : non rare.

55 cas sont publiés par EHRENFELD en 1961, 52 cas par REIMANN en 1962.

470 cas sont étudiés en Israël par HELLER en 1967 qui, de plus dénombre 357 cas publiés dans la littérature mondiale à la même époque.

2 - Données étiologiques : (thèse de TOLEDANO)

- Sexe : la maladie touche les hommes dans 60% des cas.

- Age de début de la maladie : dès les premières années de la vie parfois; la moyenne, d'après EHRENFELD se situe entre 18 ans et un an et demie. Dans 66% des cas, la maladie apparaît avant 10 ans et, dans 90% des cas avant 20 ans. Elle se voit rarement après 40 ans.

- Origine ethnique : la maladie périodique est observée surtout chez les malades originaires du pourtour méditerranéen et, plus particulièrement chez les Israélites.

SOHAR sur 470 malades : 455 étaient juifs Sépharadim, 10 étaient juifs Ashkenazim, 5 étaient Arabes.

D'après MAMOU (1970), selon ses statistiques, la maladie frappe dans 50% des cas les Juifs Sépharadim, dans 20% des cas les Arméniens et, elle peut survenir aussi bien chez les Juifs Ashkenazim (20% des cas) et les sujets non Juifs (Arabes, Turcs, Espagnols, Belges, Provençaux, Bretons).

SCHWABE, dans une analyse de 100 cas : 94 malades étaient Arméniens, pour les 6 autres : un parent était Arménien et le 2e parent Allemand (1), Ecossais (1), Juif Ashkenazim (4).

- Hérité : des études génétiques ont été réalisées surtout par SOHAR & HELLER en 1967, NAFFAH & BITAR en 1975.

Pour SOHAR & HELLER : la maladie se transmet sur le mode autosomal récessif et, il existe 2 phénotypes :

- . dans le phénotype I : les crises apparaissent en premier
- . dans le phénotype II : l'amylose apparaît en premier.

Pour NAFFAH & BITAR : la maladie se transmet sur un mode dominant avec pénétrance incomplète mais, d'après ces auteurs la possibilité que certaines formes de la maladie soient récessives et d'autres dominantes ne peut être rejetée (en l'absence de preuves biologiques, rien ne permet de l'affirmer).

3 - Données cliniques :

1) Les crises : le malade est surpris, en pleine santé apparente par la crise, dont le début est brutal, l'acmé atteint rapidement et, la rétrocession rapide (thèse de TOLEDANO).

Ces crises sont :

. des manifestations abdominales, pratiquement constantes : 54 fois 55 cas de EHRENFELD
95% des 470 cas de SOHAR & Col.

Elles sont caractérisées par des douleurs, avec poussée fébrile qui suit les douleurs de quelques heures et disparaît avant la fin de la crise. La douleur est spontanée, réveillée aussi par la palpation avec arrêt des matières et des gaz, état nauséux, vomissements. Il existe parfois une contracture abdominale absolue, totale d'emblée (thèse de VINCENT); dans d'autres cas, l'abdomen reste souple 1 ou 2 jours avant de se météoriser. Un syndrome d'occlusion intestinale peut exister dès le début de la crise.

La crise se termine en 24 ou 48 heures, le malade se retrouvant en "parfaite santé" s'il l'était jusque là.

Il faut souligner, à côté de cette forme typique, des formes beaucoup plus frustes faites : de gêne plus que de douleur

de fébricule

de douleurs sans aucun signe physique.

. des manifestations thoraciques :

+ atteinte pleurale : 40% des cas de SOHAR cité

par TOLEDANO, l'atteinte étant isolée ou associée aux douleurs abdominales.

+ atteinte cardiaque : atteinte péricardique surtout.

. des manifestations articulaires :

leur fréquence est grande dans la maladie périodique :

HELLER : 78% des cas

EHRENFELD : 17 fois sur 31.

Ces manifestations sont inaugurales dans 33 à 40% des cas, pouvant précéder de plusieurs années les autres signes, touchant plus les articulations des membres inférieurs que celles du membre supérieur, les grosses plus que les petites articulations.

Elles revêtent 2 formes :

+ une forme aiguë ou subaiguë, la plus fréquente, durant de 1 à 7 jours, rarement un mois, avec restitution ad integrum de l'articulation.

+ une forme chronique, rare, rencontrée chez 5% des malades environ, pouvant durer un an parfois.

. des manifestations fébriles : par accès isolés, elles ont souvent fait évoquer des crises de paludisme, conviction appuyée en général par l'origine ethnique du patient. Elles sont

souvent associées aux douleurs abdominales. Elles peuvent être prolongées, rendant le diagnostic particulièrement difficile.

. des manifestations cutanées, de divers types : oedèmes, érythèmes, urticaires, d'allure allergique en général.

2 aspects particuliers sont à noter :

+ l'érythème érysipélateux au niveau des jambes (près de 50% des cas).

+ le purpura qui, associé aux arthralgies, aux douleurs abdominales, à une atteinte rénale quelquefois, fait évoquer le diagnostic de purpura rhumatoïde, surtout chez l'enfant.

. les autres manifestations : des atteintes séreuses sont à signaler : atteinte de la vaginale testiculaire
atteinte de la séreuse méningée avec LCR normal

Des manifestations O.R.L. à type de rhinite vasomotrice, asthme bronchique, surtout crises de sialorrhée.

2) Evolution d'ensemble des crises : "la survenue des crises est imprévisible, elles se succèdent suivant un rythme irrégulier, défiant toute périodicité, la durée des rémissions pouvant varier entre quelques jours et plusieurs années" (thèse de TOLEDANO). Certains cliniciens ont évoqué le rôle déclenchant : du régime gras, d'une injection de tuberculine (EHRENFELD & Col.) etc... Mais, le seul facteur réel, retrouvé dans plusieurs cas est la grossesse, qui entraîne une rémission entre la fin du premier trimestre et l'accouchement.

3) Signes d'examen

+ au moment des crises (voir ci-dessus)

+ la splénomégalie :

EHRENFELD sur 55 malades, a noté l'existence d'une splénomégalie chez 22, soit 40% des cas et, les 4 patients qui présentaient une amylose avaient une rate palpable. En principe, seul le pôle inférieur est senti; une hypertrophie nette est rarement notée. La rate est ferme, non sensible.

SIEGAL (1964), sur 50 malades note un certain degré d'hypertrophie splénique chez 5 seulement. Il est bon de remarquer que la ponction de rate ne montre aucun signe spécifique (SIGUIER & ZARA & Col. 1953 etc...).

SIGUIER & GODEAU (1966) : la splénomégalie est modérée en général, elle entretient souvent l'erreur de diagnostic d'un paludisme. Plus rarement, il s'agit d'une très grosse rate, pouvant faire discuter l'indication de splénectomie. La constatation d'une hypertrophie splénique est habituelle lorsque la maladie périodique est compliquée d'amylose.

OZER & Col., sur 20 cas, ont noté une hypertrophie splénique chez 5 patients, 2 d'entre eux présentant une amylose.

SCHWABE (1974), sur 100 cas :

. chez un malade, la rate fut palpée à 4 cm sous les fausses côtes.

. chez un autre, la rate fut trouvée à 8 cm.

GODEAU & HERREMAN (1974) : la constatation d'une grosse rate est assez banale chez les sujets originaires du Bassin méditerranéen : sa valeur séméiologique est donc médiocre.

+ une hépatomégalie est notée quelquefois :

EHRENFELD, sur 55 malades, note une hypertrophie hépatique chez 15 soit 27% des cas avec, parmi eux 2 patients présentant une amylose. La biopsie hépatique montre (thèse de TOLEDANO) : soit un foie normal, soit des signes d'hépatite, soit une infiltration graisseuse.

4 - L'amylose :

L'occasionnelle évolution de la maladie vers une atteinte rénale qui affecte certaines familles, fut en premier relatée par CATTAN & MAMOU. L'observation que l'amylose est, en fait, une cause de cette sérieuse complication, fut faite en premier par MAMOU. D'autres observations d'une maladie amyloïde associée ont été réalisées depuis par HELLER & Col. (cité par SIEGAL).

SOHAR (1967) : l'amylose fut la cause des décès de 67 malades sur 68.

OZER (1971) : sur 20 cas, nota 12 cas d'amylose avec une incidence familiale de 40%, démontrée par biopsies rectales et rénales. Mais l'auteur poursuit : "la grande incidence d'amylose dans notre série, par rapport à d'autres séries est due à la sélection des cas".

ARMENIAN (1973) : sur 120 cas, nota une amylose chez 8% des patients, la polysérite s'étant alors manifestée avant l'âge de 13 ans. Les biopsies rectales ont été trouvées négatives chez 21 malades âgés de plus de 40 ans.

SCHWABE (1974), sur 100 malades, aucun n'eut d'amylose et, 14 biopsies réalisées chez 10 patients à haut risque, furent négatives.

TOLEDANO (1973) : l'amylose, quand elle apparaît, n'a aucune influence significative sur la fréquence, l'intensité ou le type des crises et, ceci même au stade de l'insuffisance rénale.

L'amylose, dont l'aspect clinique dominant est une néphropathie, constitue le caractère le plus important :

. quant au diagnostic de la maladie périodique, puisqu'étant un signe objectif très caractéristique.

. quant au pronostic de la maladie, puisque celui-ci est déterminé par l'évolution de cette néphropathie.

Il n'y a aucune relation de cause à effet entre les crises et l'amylose de la maladie périodique, car ces 2 manifestations sont indépendantes et évoluent parallèlement au cours de la même maladie.

En dehors du rein, l'amylose intéresse à un moindre degré :

. la rate donnant une splénomégalie isolée; la découverte d'une splénomégalie n'est cependant pas un élément suffisant pour affirmer l'existence d'une amylose (SIGUIER, GODEAU).

. les surrénales

. l'intestin d'où, l'intérêt diagnostic des biopsies rectales.

Il ne faut pas oublier cependant que la ponction biopsie de rein demeure la méthode de diagnostic de choix de l'amylose, d'autant que les lésions histologiques peuvent être découvertes même en l'absence d'une protéinurie ou de tout signe d'atteinte rénale (HELLER cité par SIGUIER & GODEAU).

5 - Données paracliniques :

+ Signes biologiques :

1) La V.S. est en règle élevée, parfois très élevée au cours des crises (TOLEDANO, ERHENFELD). Dans les intervalles séparant les crises, elle tend à se normaliser mais, dans nombre de cas demeure augmentée, chez les patients présentant en particulier une amylose (ERHENFELD, SIEGAL).

2) Les protéines sériques :

ERHENFELD : l'électrophorèse des protéines en crise, montre une diminution de la sérumalbumine et une légère élévation des α_2 globulines. Dans 2 cas sur 55, il existait un pic anormal dans la fraction β au cours des crises et non dans les intervalles les séparant. Entre les crises, les chiffres de sérumalbumine demeurent à la limite inférieure de la normale et, les chiffres d' α_2 globulines se normalisent.

TOLEDANO : diminution de l'albumine, γ globulines augmentées ou anormales, augmentation considérable des α_2 globulines, des β_2 , des α_2 M, de l'haptoglobine, des lipoprotéines, augmentation de la protéine C réactive : pendant ou, juste après les crises et, au fur et à mesure de l'évolution de l'amylose. Mais, ce schéma peut être retrouvé pendant des rémissions prolongées, en dehors de l'amylose, chez les malades phénotypes II n'ayant jamais eu de crises.

3) Le fibrinogène plasmatique :

Il est très augmenté pendant les crises et parfois aussi entre celles-ci pouvant dépasser 1 000% (thèse de VINCENT).

OZER : sur 20 cas, le fibrinogène fut trouvé pratiquement normal chez 4 malades, élevé chez 6 autres.

ARMENIAN : la moyenne des taux de fibrinogène plasmatique est plus haute dans la maladie périodique par rapport à la population non atteinte. Les plus hautes valeurs sont obtenues après les 6 premières heures et 36-48 heures après la crise, alors qu'au début de la crise, la moyenne des taux de fibrinogène est plus basse que dans les intervalles (sur 120 cas).

TOLEDANO, SIGUIER & GODEAU : l'augmentation des valeurs de fibrinogène est plus importante en présence d'amylose qu'en son absence, et dans les stades avancés de la néphropathie amyloïde que dans les stades précoces.

4) Autres examens :

ERHENFELD : la recherche de cellules L.E. fut trouvée négative chez 7 patients, le Waaler-Rose fut trouvé négatif chez 4 malades présentant des signes articulaires. Le complément sérique fut trouvé normal chez 5 patients.

+ Signes hématologiques :

1) Globules blancs :

ERHENFELD : le chiffre des leucocytes se situe habituellement entre 12 000 et 18 000 durant les crises avec formule normale. Cependant 3 malades ont présenté une leucopénie qui a atteint 3 000 éléments durant les crises.

SCHWABE : sur 100 malades, 3 avaient des globules blancs supérieurs à 30 000 durant les crises.

OZER & Col. : sur 20 cas, 2 patients seulement avaient un chiffre de globules blancs élevé (24 000 environ).

SIEGAL confirme les mêmes faits, en ajoutant qu'aucun malade de cette série de 50 n'a montré de leucopénie.

TOLEDANO : une leucopénie avec neutropénie parfois même cyclique, peut se voir.

DALMAIS & PHILIPPE : rapportent une observation où la formule leucocytaire du malade fut souvent de type inverse avec neutropénie relative, sans hyperleucocytose, ni polynucléose à l'acmé de la crise hyperthermique.

2) Globules rouges :

Une anémie modérée, hypochrome ou normochrome se rencontre quelquefois.

EHRENFELD : dans tous les cas, les chiffres d'hémoglobine ne furent pas inférieurs à 9g/100ml.

SIEGAL : chez 7 malades, l'hémoglobine fut trouvée à 10g/100ml environ. Dans 2 cas, une étude hématologique exhaustive ne révéla aucune cause spécifique à l'anémie. Chez tous les autres patients, les chiffres de globules rouges et d'hémoglobine furent normaux tout au long de l'étude.

TOLEDANO : une anémie est rare, en dehors de l'insuffisance rénale. Un déficit en fer sérique a parfois été retrouvé.

Nous voudrions citer 2 observations de la littérature :

. la première provient de la thèse de TOLADENO : un homme, né en janvier 1961, fut hospitalisé pour la première fois en 1966 pour syndrome articulaire. Durant sa convalescence, il présenta des douleurs abdominales intenses. Le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu, retenu jusque là fut mis en doute et, l'on retint le diagnostic de maladie périodique. Au cours de son hospitalisation, 2 accidents survinrent :

+ 1 mois après son admission, il présenta une crise comitiale généralisée durant 10 mn, qui céda sous Gardénal. L'examen neurologique fut trouvé normal.

+ une anémie hémolytique auto-immune : le taux d'hémoglobine chuta de 15 à 9,5g/100ml en 5 jours, avec réticulocytose, myélogramme normal, test de Coombs positif de type complément et autohémolysine, avec autoanticorps chauds très positifs avec, en plus leucopénie. L'anémie se corrigea spontanément en 15 jours et le Coombs se négativa. Cette anémie hémolytique aura posé le problème d'un lupus érythémateux, d'autant plus qu'elle s'associait à une crise convulsive généralisée mais, la recherche de cellules de Hargraves et d'Anticorps antinucléaires fut négative plusieurs fois.

. la deuxième observation est due à LAURENS, DURIEZ & Col. : une femme de 17 ans, Tunisienne, présentait depuis sa petite enfance un tableau de maladie périodique. En mai 1974, au cours d'une crise abdominale, on lui découvre une splénomégalie modérée, mobile, indolore et une discrète anémie normocytaire, très légèrement hypochrome, hyposidérémique et régénérative. La patiente est revue en octobre 1975, à la suite d'un nouvel accès douloureux abdominal fébrile : la splénomégalie est retrouvée avec les mêmes caractères. Le syndrome inflammatoire biologique est très accusé : V.S. à 105/125, fibrinémie à 7,8g/100ml, α_2 globulines à 10%, γ globulines à 22%. L'anémie est retrouvée à 3 800 000 avec un taux d'hémoglobine à 10g, microcytaire, normochrome, hyposidérémique (fer sérique = 37 mcg/100 ml avec un taux de saturation à 12%). Le taux de réticulocytes est à 228 000/mm³. Une hémolyse est évoquée. La confirmation en est apportée par une étude de la durée de vie

des hématies marquées au Chrome 51, qui est trouvée à 19 jours. Aucun désordre immunitaire n'est mis en évidence : Coombs, Latex, Waaler-Rose, autoanticorps antinucléaires, anti-DNA, antiorganes sont négatifs à plusieurs reprises.

A l'appui de ces observations, nous signalerons :

Pour EHRENFELD, plusieurs auteurs ont noté des signes d'hémolyse chez des malades souffrant de maladie périodique. BENHAMOU & Col. trouvèrent une réaction positive aux tests de Coombs direct ou indirect chez quelques uns de leurs malades mais, ces constatations ne furent pas confirmées par d'autres auteurs. En dépit de signes évidents de destruction sanguine dans la maladie périodique, l'anémie est une exception à la règle. La durée de vie des globules rouges, calculée chez 2 patients durant des périodes de crises fréquentes, fut trouvée raccourcie chez tous 2 (15 et 19 jours respectivement en utilisant la méthode de marquage isotopique au Chrome 51). La résistance osmotique était normale dans 3 cas, diminuée dans un cas. La réaction de Coombs direct et indirect était négative chez 8 malades examinés. La moëlle osseuse fut trouvée normale chez 4 patients.

TOLEDANO : la durée de vie des hématies est légèrement abaissée mais, il n'a pas été décrit d'anémie hémolytique auto-immune. SOHAR (1967) signale les mêmes faits.

+ Autres examens ayant une valeur diagnostic :

- Le Fond oeil : l'examen du F.O. permet de découvrir des points rétinien arrondis et bien limités, punctiformes, blanc-jaunâtres, en nombre variable, prédominant dans la région maculaire, bilatéraux dans 1/3 des cas. Une fois apparues, ces anomalies persistent telles quelles ou, tout au plus les points se pigmentent et augmentent en nombre. Cet aspect est présent dans 34 à 50% des cas de maladie périodique (TOLEDANO).

- La laparoscopie : la séreuse péritonéale apparaît pendant les crises rougeâtre, hypervascularisée, souvent épaissie et succulente. La biopsie péritonéale montre un aspect inflammatoire non spécifique avec altérations mésothéliales (TOLEDANO, VINCENT).

III LA SPLENECTOMIE DANS LA MALADIE PERIODIQUE

A) Nos observations :

Mme ALI... Edwige, née en décembre 1926 (E bis 24.294) :

a) Avant splénectomie :

Hospitalisation le 4.3.71 : Mme ALI..., Israélite d'origine Algérienne, vivant en France depuis 21 ans, est hospitalisée tout d'abord à l'hôpital de Roanne (celui-ci nous l'adressant ensuite) pour une pancytopenie (G.R. à 3 millions, G.B. à 3 200, plaquettes à 80 000), avec V.S. à 77 mm, le bilan de coagulation étant normal.

-Les antécédents sont chargés :

. une crise de R.A.A. à l'âge de 10 ans : atteinte fluxionnaire de toutes les articulations.

. a l'âge de 11 ans : plusieurs épistaxis importantes.

. puis, depuis l'âge de 11-12 ans, des crises de fièvre à 40° avec frissons et sudation.

. appendicectomie à 25 ans pour crise douloureuse abdominale : l'intervention n'aurait pas montré d'appendicite mais, des intestins rouges et oedémateux.

. se plaint depuis plusieurs années de douleurs dans les pieds.

. en 1962, hospitalisation déjà à Roanne où l'on met en évidence une splénomégalie, considérée comme paludéenne et traitée par Nivaquine.

- Actuellement : durant son hospitalisation à Roanne, a présenté un tableau fait de température à 38°, avec douleurs abdominales, vagues métrorragies, rapidement régressif. A reçu 2 transfusions. L'examen clinique révèle une splénomégalie à 2 T.D.D. environ; le foie n'est pas perçu.

- Examens complémentaires :

N.F. du 5.3.71 : Hématocrite = 33%

G.R. = 3 930 000 avec Hb = 11,4g

G.B. = 4 500 avec P.N. = 65%, L = 19%, G.L. = 15%

M = 1%

plaquettes = 100 000

réticulocytes = 13 000

15.3.71 : G.B. = 3 500

Fer sérique du 12.3.71 = 70 γ

Bilan de coagulation normal

B.W. négatif

8.3.71 : électrophorèse des protéines sanguines : augmentation des gamma-globulines à 24%

23.3.71 : électrophorèse des protéines : nette élévation des gammaglobulines à 27%

Dans les urines : tracé de protéinurie normal

Test de Crosby négatif : ce qui permet d'éliminer une maladie de Marchiafava - Micheli.

Pas de déficit en pyruvate-kinase

Les ponctions de moëlle et de rate sont plus en faveur d'un petit processus de type immunitaire.

Epreuves isotopiques fer et chrome : en faveur d'une double population avec séquestration splénique.

Donc, aucun diagnostic précis pour l'instant.

B) Splénectomie réalisée le 21.4.71 (à noter que la N.F. du 6.4.71 montre une baisse des G.R. à 3 820 000 avec Hb à 10,1g, des G.B. à 3 700 et des plaquettes à 91 000) avec réfection du hiatus oesophagien. Les constatations per-opératoires n'ont pas mis en évidence d'hypertension portale. La splénectomie est réalisée sans incident particulier. Les suites ont été simples. Mise en route d'un traitement anticoagulant de principe.

C) Anatomie-pathologique :

La rate pèse 470 grammes. On ne note aucune anomalie extérieure, en dehors d'une augmentation de volume. A la coupe : le parenchyme est homogène. Du point de vue histologique : la rate est congestive et discrètement sclérosée. Il existe une atrophie de la pulpe blanche.

En somme : aspect de rate d'hypertension portale.

Le foie : macroscopiquement est normal. Du point de vue histologique : aucun processus de sclérose.

D) Après splénectomie :

- N.F. du 4.5.71 : très bonne avec :

G.R. = 4 270 000, Hb = 11,7g

G.B. = 8 300 avec P.N. = 64%, P.E. = 2%

L = 17%, G.L. = 9%

M = 8%

plaquettes = 664 000

- N.F. du 11.5.71 : G.R. = 4 700 000 avec Hb = 13,2g

G.B. = 7 200 avec P.N. = 63%

plaquettes = 270 000

réticulocytes = 10 000

Mais, aucun diagnostic précis n'est encore fait.

- 15.7.71 : la formule sanguine est normale, hormis une anémie hypochrome qui persiste. Par contre, est apparu un syndrome douloureux d'allure ulcéreuse. Les radiographies gastro-duodénales montrent une simple duodénite et pas d'ulcère. Un nouveau test de Crosby en date du 10.5.71 est négatif.

- Le 27.12.71 : la malade revient pour une nouvelle crise douloureuse abdominale dont la nature n'est pas précisée, qui disparaît avec la glace. A noter que les douleurs du 15.7.71, post-prandiales ont disparu. A l'électrophorèse des protéines : élévation moyenne des $\alpha 2$ globulines à 15% et des gammaglobulines à 24%.

- 17.1.72 : la formule sanguine est normale, plutôt hyperplaquettaire mais, une séméiologie nouvelle est apparue :

. purpura des membres inférieurs, associé à des plaques érythémateuses et papulaires de type allergique.

. poussée articulaire et périarticulaire du coude droit, de la main gauche et des chevilles, d'aspect nettement inflammatoire avec coloration rosée de la peau.

La V.S. est accélérée (à noter qu'elle l'a toujours été après splénectomie). Les anticorps antistreptococciques ne sont pas augmentés.

Compte-tenu de l'origine ethnique de la malade, des tableaux cliniques présentés depuis l'enfance, mêlant arthralgies, poussées fébriles, crises douloureuses abdominales, du tableau clinique actuel, on se demande s'il ne s'agit pas d'une *maladie périodique*.

Le 18.1.72 : le Latex est négatif, inférieur à 1/20e

le Waaler-Rose est positif au 1/8 sans plus

les anticorps antinucléaires sont négatifs.

Le 19.1.72 : le purpura s'estompe mais, apparition d'une nouvelle crise douloureuse abdominale avec toujours arthralgies et poussée fébrile.

- 15.2.72 : de nouveau des arthralgies et des oedèmes, avec quelques zones de purpura douloureuses au niveau de la cheville droite.

N.F. : G.R. = 3 420 000 Hb = 10,3g

G.B. = 7 600 avec P.N. = 40%, P.E. = 2%, L = 56%, M = 2%

plaquettes = 269 000

réticulocytes = 5 000

Traitement : Collagénan (4 par jour) + Indocid.

- Le 27.2.72 : hospitalisation à Roanne pour purpura des membres inférieurs. Arrêt du Collagénan, Cortancyl (6 comprimés par jour) puis, doses décroissantes.

- 13.6.72 : Cortancyl pris à la dose de 1/2 comprimés tous les 2 jours actuellement. Pas de purpura, ni arthralgies, ni douleurs abdominales; examen clinique négatif. V.S. = 35%.

- 28.11.72 : le 4.8., le 2.9. et 15 jours plus tard, 8 jours plus tard, a présenté des crises douloureuses abdominales commençant dans le flanc gauche puis, diffusant dans tout l'abdomen, par crises de quelques minutes avec température à 38-40°, sans vomissements, ni troubles intestinaux. Actuellement : états général et hématologique bons.

- 29.5.73 : a présenté 3 crises douloureuses abdominales du même type toujours. La Dihydroergotamine est sans effet. De plus, se plaint de douleurs lombaires avec poussée de température à 40° depuis mars 1973. V.S. = 32%

N.F. excellente ; G.R. = 4 350 000, Hb = 13,3g

G.B. = 8 100 avec P.N. = 53%, P.E. = 2%, L = 40%

M = 5%

réticulocytes = 10 000

plaquettes = 204 000

- 28.5.74 : a présenté de nouvelles crises douloureuses abdominales, sans aucune action du Quinercyl, ni du Solumédrol. Travaille à mi-temps. V.S. = 30%. Pas de traitement.

- 5.2.75 : a subi une cholécystectomie à Roanne en décembre 1974, pour lithiase vésiculaire. A passé sa convalescence en janvier mais, à 2 reprises poussée fébrile à 39° avec douleurs de la fosse iliaque gauche. Nouvelle hospitalisation dans le service pour crise douloureuse abdominale fébrile.

N.F. (au cours d'une crise) : G.R. = 3 920 000 avec Hb = 12,2g

G.B. = 15 900 avec P.N. = 81%, L = 15%

M = 4%

plaquettes = 375 000

Essai de traitement par Imurel : 2 comprimés par jour.

- 2.3.76 : résultat "miraculeux" de l'Imurel au début mais, depuis septembre 1975 présente de nouvelles poussées fébriles et douloureuses diffuses, toutes les semaines presque. On va essayer le Colchimax dès le début des douleurs tout en continuant l'Imurel (2 comprimés par jour) et du Profénid (2 comprimés par jour).

- 5.10.76 : arrêt des crises, améliorées par le Colchimax semble-t'il (2 comprimés par jour). V.S. = 15%.

N.F. : G.R. = 3 680 000 avec Hb = 12,2g

G.B. = 5 200 avec P.N. = 40%, P.E. = 1%, P.B. = 6%

L = 43%, M = 10%

plaquettes = 250 000

- 18.11.76 : arrêt du Colchimax qu'elle supporte mal. Va bien. On continue donc: Imurel et Profénid.

Résumé : Mme ALI... Edwige, âgée de 45 ans, Israélite d'origine Algérienne est hospitalisée dans le service pour la première fois le 4 mars 1971, pour pancytopénie (G.R. à 3 millions, G.B. à 3 200, plaquettes à 80 000) et splénomégalie à 2 T.D.D. environ.

Les antécédents sont chargés :

- . une crise de R.A.A. à 10 ans
- . depuis l'âge de 11-12 ans, poussées de température à 40° avec frissons
- . appendicectomie à 25 ans : pas d'appendicite vraie semble t'il
- . douleurs dans les pieds depuis plusieurs années
- . une hospitalisation à Roanne en 1971 pour température, douleurs abdominales, métrorragies : tableau rapidement régressif.

Le bilan montrant l'existence d'une séquestration splénique, une splénectomie est réalisée le 21.4.71. Bon résultat hématologique : ne persiste qu'une légère anémie hypochrome.

Par contre, depuis juillet 1971, la malade se plaint de douleurs abdominales récurrentes. En 1972, apparaissent purpura et signes articulaires. La V.S. persiste accélérée.

Nous évoquons alors le diagnostic de maladie périodique, diagnostic confirmé par l'évolution ultérieure, faite de douleurs abdominales, d'arthralgies, de purpura. Sur le plan hématologique, le résultat s'est maintenu de façon quasi parfaite, 5 ans après la splénectomie.

Mme BEN... Marie, née en 1933 (E bis 14.293) :

A) Avant splénectomie :

1 - Hospitalisation le 25.4.1958 : Mme BE... est une dame d'origine Israélite Nord-africaine (Maroc) qui vit en France depuis 4 mois.

Il y a 15 jours, s'est plaint d'un point de côté gauche gênant la respiration, sans toux, ni expectoration puis, depuis 8 jours présente une "rougeur" avec oedèmes des chevilles, empêchant la marche, les douleurs étant calmées par du salicylate intra-veineux.

- Les antécédents sont assez chargés dans l'ensemble :

. collatéraux : une de ses soeurs a consulté dans le Service en 1966 pour des arthralgies rebelles et, l'on s'est posé le problème de l'existence d'une maladie périodique.

. personnels :

+ appendicectomie à 12 ans

+ à 8 ans, première atteinte rhumatismale des genoux, des chevilles, des coudes de type fluxionnaire

+ à cette même époque, premières manifestations de type palustre avec crises toutes les 3 semaines environ

+ depuis son appendicectomie, souffre de la colonne vertébrale avec sensations de décharges électriques irradiant à la face postérieure des cuisses jusqu'aux genoux.

- Tableau actuel :

. pas d'angine récente : la dernière remonte à 9 mois environ

. se plaint de quelques vagues troubles digestifs.

A l'examen : splénomégalie modérée à 2 T.D.D., non douloureuse; atteinte inflammatoire des 2 chevilles : articulations rouges, chaudes, non mobilisables. Examen cardiaque normal.

- Examens paracliniques :

N.F. du 26.4.58 : G.R. = 3 230 000 avec V.G. = 0,85

G.B. = 5 600 avec P.N. = 67%, P.E. = 3%, L = 15%

M = 15%

plaquettes = 71 000

Myélogramme du 30.4.58 : moëlle très riche.

26.4.58 : anticorps antistreptococciques :

A.S.K. = 8 fois le taux normal

A.S.H. = 15 200 unités

Antistreptolysines = 130 unités.

Donc, on serait plus en faveur d'un rhumatisme d'origine infectieuse avec point d'appel peut-être au niveau des chevilles.

2 - Nouvelle hospitalisation le 7.6.58 : la malade revient pour cystite avec albuminurie. Les douleurs articulaires ont cédé sous Butazolidine et Oracilline. Il persiste une toux sèche avec point douloureux thoracique gauche, asthénie et amaigrissement.

Examen clinique : articulations normales, splénomégalie à 4 T.D.D.

Biologie : albuminurie = 0,14g par litre

compte d'Addis : 56 000 hématies par mn

prélèvement de gorge : streptocoque non hémolytique + Klebsiell-

1a

V.S. = 40%.

3 - Fin 1958 : se plaint toujours d'asthénie et d'algies diverses dans la région thoracique, température entre 38 et 40° tous les 2-3 jours, fièvre de type palustre avec frissons. Arrêt de la Pénicilline et du Cortancyl, traitement à la Nivaquine (Cortancyl : 6 comprimés par jour depuis le 24.6.58).

4 - En 1959 :

. du point de vue clinique : état inchangé (lombalgies, arthralgies genoux, chevilles avec oedèmes, dyspnée, douleurs thoraciques, douleurs épigastriques).

La rate est à 3-4 T.D.D., plutôt dure à la palpation.

. du point de vue hématologique :

N.F. du 28.7.59 : G.R. = 2 780 000 Hb = 0,98g

G.B. = 2 800 avec P.N. = 20%, P.B. = 1% L = 15%

M = 14% (/50)

N.F. du 21.9.59 : G.R. = 3 790 000 VG = 0,90

G.B. = 6 200 P.N. = 77%, P.E. = 5% L = 3%, M = 15%

plaquettes = 144 000

20.10.59 : plaquettes = 79 000

réticulocytes = 41 000

6.11.59 : G.R. = 4 140 000 V.G. = 1

G.B. = 2 400 P.N. = 71%

plaquettes = 48 000

réticulocytes = 9 000

12.11.59 : G.R. = 4 170 000 V.G. = 0,97

G.B. = 6 200 dont P.N. = 70%

plaquettes = 110 000

réticulocytes = 3 000

14.9.59 myélogramme : moëlle très riche, pratiquement normale.

La splénectomie semble indiquée en raison de la baisse des éléments sanguins, de la splénomégalie avec moëlle riche.

. du point de vue biologique :

Immunoélectrophorèse : légère augmentation des α_2 globulines

à 10%

Albuminurie = 0 les 13.1. et 28.7.59

Anticorps antistreptococciques à des taux normaux

Leucoagglutinines négatives

Thromboagglutinines négatives

Hémolyse : rien de particulier (résistances globulaires normales, test de Coombs indirect négatif).

. traitement jusque là : Nivaquine +

Extencilline + Sultirène + Leuco 4.

B) Splénectomie le 17.11.59 :

A l'intervention, la rate est libre, de gros volume. Mise en place d'un drain dans la loge splénique.

C) Anatomie-pathologique :

Histologie de la rate : la rate montre en place des follicules lymphoïdes. Il n'y a pas de réaction atypique. Les cultures sur Loëwenstein sont demeurées stériles.

D) Après splénectomie :

1 - Les suites immédiates et jusqu'à fin 1959 :

N.F. du 17.11.59 : G.R. = 5 260 000 V.G. = 0,96

G.B. = 23 000 P.N. = 88%, L = 1%, M = 11%
plaquettes = 171 000

N.F. du 16.12.59 : G.R. = 4 200 000 V.G. = 0,97

G.B. = 17 200 P.N. = 74%, P.E. = 1%, P.B. = 1%
L = 2%, M = 22%

plaquettes = 394 000

Les suites immédiates sont simples : ablation du drain en 4 jours mais, à partir du cinquième jour, ascension thermique régulière avec douleur au niveau de l'épaule gauche, la radiographie pulmonaire ne montrant aucun niveau liquide.

Apyrexie au 17e jour mais, tous les 3 jours la malade refaisait un clocher fébrile à 39,5° non expliqué par son état local : ceci ayant déjà été noté avant l'intervention.

22.12.59 : effet spectaculaire de la splénectomie sur le plan hématologique surtout. La patiente rentre chez elle avec des toniques, et des désinfectants de la gorge.

2 - En 1960 :

En février 1960, la malade présente toujours des douleurs articulaires (chevilles, genou droit), des douleurs au niveau du thorax droit mais, sans rien sur la radiographie.

En mai 1960 : oedème important bilatéral, remontant des pieds aux genoux.

En août 60 : une pyélonéphrite droite sinon, amélioration notable. Le foie est perçu à l T.D.D., indolore; on sent une adénopathie axillaire gauche qui disparaît (noisette).

Sur le plan hématologique : formules sanguines correctes :

9.2.60 : G.R. = 4 010 000 V.G. = 1

G.B. = 17 800 P.N. = 61%, P.E. = 2%, L = 9%, M = 28%
plaquettes = 300 000

15.11.60 : G.R. = 3 400 000 V.G. = 1,02

G.B. = 14 800

plaquettes = 398 000

Sur le plan biologique : V.S. élevée : 35-50%

albuminurie = 0

Waller-Rose = 40/320 le 4.8.60

3 - En 1961-1962 :

Du point de vue clinique : épisodes de gastrite, d'hématurie, de douleurs des chevilles, du thorax, du dos des pieds. Poussées de température en juillet 1961. Violentes céphalées diffuses en mars 62, motivant une hospitalisation, avec malaise, douleurs de l'hypochondre droit. Examen clinique : quelques adénopathies sous-maxillaires et cervicales constatées en juillet 61.

Du point de vue hématologique : les globules rouges varient de 3 740 000 à 4 460 000 avec une valeur globulaire de 0,94 - 1, les globules blancs sont souvent élevés : 20 200 en novembre 61, 7 800 en février 62, 12 800 en décembre 62 (P.N. = 55%, P.E. = 2%, L = 13%, M = 13%, grands monocytes irritatifs = 17%). Les plaquettes se maintiennent entre 240 000 et 438 000 (380 000 en décembre 62). Le myélogramme du 20.11.61 montre une moëlle assez riche, sensiblement normale.

Du point de vue biologique : un nouveau bilan a été refait en novembre 1961 pour ne pas laisser passer une collagénose : il s'est révélé négatif (cellules L.E. négatives à 2 reprises, V.S. toujours élevé à 45%). L'électrophorèse de juin 61 a montré une élévation des $\alpha 2$ globulines à 15,4%, des gammaglobulines à 21,3%. Le Latex est négatif, l'albuminurie toujours nulle. Une U.I.V. réalisée en juin 1961 se révéla normale.

4 - En 1963-1964 :

Clinique : toujours des douleurs articulaires avec oedèmes des membres inférieurs ; une rhinopharyngite aiguë en avril 63 guérie par Extencilline-Cortancyl. En décembre 63, l'état général est bon. La malade est hospitalisée en novembre 1964 pour céphalées, douleurs épigastriques exacerbées par le frôlement, à irritation lombaire. De plus : poussées fébriles à 39° avec frissons, douleurs abdominales diffuses à point de départ épigastrique, avec tension diffuse de toute la paroi, quelques nausées sans vomissements. On demande l'avis du Pr lejeune qui désire un nouveau bilan avant d'admettre le diagnostic de maladie périodique. Ce diagnostic est finalement admis en novembre 1964 (crises douloureuses abdominales avec poussées fébriles à 39-40° avec frissons... et, surtout le caractère monoarticulaire -cou de pied- initial des manifestations rhumatismales serait un argument de plus pour ce diagnostic).

Sur le plan hématologique : en septembre 1964, l'anémie s'accroît à 3 040 000 avec V.G. à 1,02 (3 780 000 avec V.G. à 1 en novembre 1964), la leucocytose persiste (10 000 - 18 200) avec polynucléose. Les plaquettes se maintiennent bien : 300 000 - 580 000. Bilan d'hémolyse de septembre 1964 : résistances globulaires normales, pas d'hyperbilirubinémie, pas d'auto-anticorps (test de Coombs négatif). Myélogramme d'octobre 64 : Moëlle riche avec mégacaryocytes nombreux.

Sur le plan biologique et, autres examens paracliniques : Calcium = 100, phosphore = 42 en janvier 63. Electrophorèse : élévation des $\alpha 2$ globulines à 15% en septembre 64. Prélèvement de gorge : absence de streptocoques hémolytiques. Cellules L.E. négatives en novembre 64, anticorps antinucléaires négatifs.

Radiographies coliques : aspect inflammatoire du sigmoïde.

Traitement : Nilevar : 2 par jour, Quinercyl : 3 par jour, éventuellement une injection intramusculaire de Dihydroergotamine en crise.

5 - En 1965-1966 :

Clinique : en juillet 65, ne souffre plus (en février 65, essai de traitement par Enidrel car, toujours douleurs articulaires et poussées fébriles). Albuminurie importante en septembre 65 : un bilan rénal comportant ponction-biopsie de rein est réalisé dans le service du Pr Traeger. En décembre 65 : douleurs épigastriques. Début 66, de nouveau douleurs rhumatismales (coudes, poignets, épaules) ; poussées fébriles : une par mois environ; douleurs abdominales tous les 4 - 5 jours ; un épisode de colique hépatique en août 66 avec radiographies vésiculaires normales.

Sur le plan hématologique :

N.F. bonne en septembre 65 : G.R. = 4 600 000, V.G. = 0,88
G.B. = 9 700 P.N. = 51%
plaquettes = 555 000

En décembre 65, diminution des globules rouges à 3 800 000 avec valeur globulaire à 1,05. Mais, les globules blancs sont à 6 400 et les plaquettes à 550 000. A noter, sur le myélogramme d'octobre 64 : moëlle très riche mais, on est frappé par l'existence de 2 ou 3 nodules denses, assez volumineux, rappelant absolument des nodules lymphoïdes : lymphose ou réticulo-lymphose ou, nodules lymphoïdes réactionnels ?

Examens complémentaires et biologie : V.S. = 50%

Electrophorèse d'août 66 : forte baisse de l'albumine à 40%, élévation des α_2 globulines à 15%.

P.B.R. : amylose avec dépôts encore peu importants et localisés donc, amylose indiscutable (Pr Traeger).

En décembre 65, le Pr Lejeune admet le diagnostic de maladie périodique et, préconise le traitement suivant : Quinercyl + Extencilline tous les 15 jours. A noter que dans les antécédents de la malade, on apprend qu'un cousin germain du côté de sa mère serait mort au Maroc d'une maladie périodique.

6 - 1967 - 1976

Clinique : dorsalgies et lombalgies (radiographies normales), douleurs des chevilles en 67, avec état général inchangé (plutôt bien). En 1968, signale une baisse de l'acuité visuelle : le Quinercyl ne semble pas à l'origine de cet état qui est rapporté à une aggravation de la myopie dont souffre la malade. 20.8.68 : enflure subite, diffuse sur tout le corps, disparaissant en quelques heures, survenant de temps en temps. En 1969 - 70 : présence de placards de dermo-épidermite, très inflammatoires, entourés par une zone oedémateuse, au niveau du mollet gauche, puis de la région tibiale et de la malléole interne, avec sensations de brûlures importantes ; traitement par Butazolidine et vessie de glace. En 1971 : présence de streptocoques Viridans et de streptocoques dorés dans la gorge avec tests de sensibilité positifs pour le

streptocoque pyogène d'où, cure de désensibilisation. Infection urinaire traitée par Gentalline avec albuminurie à 0,10 gramme par litre le 21.9.71.

Début 1972 : douleur très vive, diffuse dans tout l'abdomen durant 8 jours au moins, avec sensibilité à la palpation.

Avril 1972 : amygdalectomie. Bon état général sinon.

2 juillet 74 : deuxième ponction-biopsie de rein dans le service du Pr Traeger : amylose mais, le fonctionnement rénal est bon et, il n'existe qu'une discrète hématurie microscopique.

17 janvier 75 : cholécystectomie pour lithiase vésiculaire (douleurs abdominales début janvier, au niveau de l'hypochondre droit, précédées de frissons avec nausées). Biopsie de foie qui a montré, à l'histologie des dépôts amyloïdes au niveau des artérioles. Suites opératoires simples.

Fin 75 - 76 : quelques douleurs abdominales (4 - 5 crises par an) avec température.

En juin 76 : grosse plaque inflammatoire au niveau du dos, du pied gauche, traitée par Solupred (8 comprimés par jour) et Quinercyl.

En Août 76 essai de la Colchicine devant la persistance des douleurs abdominales avec abdomen diffusément douloureux.

En septembre 76 : la malade se sent mieux depuis la prise de Colchicine (2 mg un jour sur 2). Traitement sinon : Quinercyl + Indocid + Belladéal.

Du point de vue hématologique : le 25.1.72 diminution importante des plaquettes à 110 000, trouvées grosses en général (145 000 en juin 72, 110 000 en août 73), qui remontent en 76 (604 000 le 17.8.76, 360 000 le 28.9.76). Les globules rouges se maintiennent aux alentours de 3 350 000 - 3 750 000 avec hémoglobine à 10 - 12,5 grammes. Les globules blancs à 11 400 en 1967, ont diminué à 5 500 en août 73, pour remonter à 12 500 en septembre 76 ; formule de septembre 76 : P.N. = 76%, P.E. = 1%, L = 21%, M = 6%. Les réticulocytes se situent aux environs de 3 000 - 2 000 en 72.

Autres examens paracliniques :

V.S. toujours élevé : 80% en juillet 67, 65% en juin 76, 40% en 1968 - 69.

Fer sérique = 70 γ le 1.2.72

Anticorps antinucléaires positifs à 1/8 pour les autres types d'anticorps antinucléaires, ayant un aspect en gros grains la 18.1.70. Il sont trouvés négatifs en juin 76.

Résumé : Mme BEN.... Marie, âgée de 25 ans en 1958, est une femme d'origine Israélite Nord-africaine. Elle a été hospitalisée pour la première fois dans le service en avril 1958, pour douleurs thoraciques gauches, rougeur et oedèmes des chevilles gênant la marche. Les antécédents sont chargés :

- . à 8 ans, première atteinte rhumatismale des grosses articulations de type fluxionnaire,
- . à cette même époque premières manifestations de type palustre, par crises.
- . douleurs de la colonne vertébrale depuis l'âge de 12 ans.

L'examen met en évidence une splénomégalie. La formule sanguine révèle une thrombopénie à 71 000, une anémie à 3 230 000. Le myélogramme montre une moëlle riche.

L'évolution ultérieure est faite d'asthénie, de poussées fébriles, de douleurs thoraciques. La rate augmente de volume. Il apparaît une pancytopénie.

La splénectomie est réalisée le 17.11.59. L'effet est spectaculaire sur le plan hématologique :

G.R. = 4 200 000

G.B. = 17 200

plaquettes à 394 000.

Mais, la maladie poursuit son évolution, la V.S. persiste élevée avec leucocytose à la N.F. En 1964, la malade se plaint de douleurs épigastriques. Un nouveau bilan est réalisé pour éliminer, en particulier un lupus. Une ponction-biopsie de rein réalisée en septembre 1965, montre des signes d'amylose indiscutables. On admet ainsi le diagnostic de maladie périodique. Celle-ci poursuit son évolution : crises de douleurs articulaires, douleurs abdominales, signes cutanés. En août 1976, on essaie la Colchicine qui apporte une certaine amélioration.

Sur le plan hématologique, baisse transitoire des plaquettes en 1973, maintien des globules rouges à 3 350 000 - 3 750 000 (Hb = 10 - 12,5g), globules blancs souvent élevés (12 500 en septembre 1976) : bon résultat en somme qui dure depuis 17 ans.

B) Revue de la littérature :

1 - La place de la splénectomie :

Le diagnostic de maladie périodique est affirmé par un ensemble de faits : étiologiques, cliniques, paracliniques et, souvent par élimination après de nombreuses hésitations.

Le syndrome abdominal incite à pratiquer les interventions les plus extraordinaires : appendicectomie, cholécystectomie, gastroentérostomie, ovariectomie, anastomoses diverses et même splénectomie (MICHEL-BECHET 1968).

Thèse de VINCENT : l'appendicectomie est assez fréquente puis, l'ablation de la vésicule biliaire avec vérification de la voie biliaire principale et exploration du pancréas. Nous relevons ensuite la fréquence des splénectomies car, la rate déborde souvent au moment du syndrome paroxystique de 1 à 2 travers de doigt.

ARMENIAN : sur 120 malades, 40 ont été opérés à cause de leurs crises et il y eut : 64% d'appendicectomies, 34% de multiples laparotomies.

2 - Les indications et les résultats de la splénectomie dans la maladie périodique :

ALT & BARKER en 1930, rapportent le cas d'un malade qui fut splénectomisé : la splénectomie fut sans résultat, les crises abdominales et thoraciques durèrent plus de 30 ans.

EHRENFELD, dans un cas sur 55, la rate fut enlevée. L'analyse histologique a seulement montré une congestion chronique. La splénectomie n'affecta en rien l'évolution de la maladie dans ce cas.

Thèse de VINCENT (1971) : 2 observations :

- La première est due à Fred SIGUIER, WELTI, ZARA et concerne une jeune Israélite d'origine Nord-africaine. Se succèdent chez elle :

. d'abord une monoarthrite du genou
. puis, durant 1 an et demie des crises douloureuses de l'hypochondre gauche : la constatation d'une très grosse rate fit entreprendre une splénectomie.

. puis, durant 6 mois, des douleurs au niveau de l'hypochondre droit dont l'intensité et la répétition conduisirent à une cholécystectomie.

. durant les années qui suivirent, les crises abdominales récidivèrent... avec la même intensité, les mêmes caractères.

- La deuxième est due à SIGUIER, ZAZA, FUNCK-BRENTANO, LAGRUE et concerne une jeune fille de 18 ans, Israélite. "En janvier 1950, la survenue d'hématémèses associées à la répétition des accès fébriles et au caractère intolérable des crises douloureuses nous fait incriminer la splénomégalie et décider de son exérèse. Or, la mesure des pressions, l'examen du lit splénoportal ne révèlent aucune anomalie. La biopsie de foie le montre normal. Durant 3 semaines, nous pensons la partie gagnée devant la disparition des troubles mais, voici qu'en mai 1950, les crises douloureuses réapparaissent soulignées des mêmes accès pseudopalaustres. La répétition des crises fébriles et abdominales se poursuit..."

SCHWABE (1974) : des splénectomies furent réalisées chez 2 patients sur 100, à cause de l'existence de douleurs abdominales inexplicables avec splénomégalie. De multiples adhérences périspléniques furent notées chez un malade. L'examen anatomo-pathologique dans les 2 cas ne montra aucune anomalie.

C) Anatomie-pathologique de la rate :

SIEGAL (1964) : dans 2 cas sur 50, la rate hypertrophiée ne montra aucun signe spécifique à l'examen post-mortem, confirmant les observations précédentes (EHRENFELD).

L'amylose peut atteindre la rate (signalé ci-dessus). Histologiquement, l'atteinte est diffuse, plus marquée dans la pulpe rouge. Quantitativement, les variations sont grandes, allant des simples dépôts sous-endothéliaux au niveau des sinusoides spléniques, décelables uniquement par le microscope à lumière polarisée, à l'atteinte massive de la rate (TOLEDANO).

IV PATHOGENIE

Plusieurs théories ont été élaborées :

1 - La théorie allergique : (TOLEDANO, VINCENT, MAMOU 1970) : certains malades ont, en effet, des antécédents allergiques mais, les traitements antihistaminiques, corticoïdes, ont donné peu de résultats et, les recherches allergologiques sont restées vaines.

2 - La théorie hormonale ou métabolique (TOLEDANO, VINCENT, MAMOU 1970) en raison :

- . de la fréquence des troubles endocriniens chez les sujets atteints de maladies périodiques
- . de la plus grande fréquence de la maladie chez les hommes
- . de l'influence de la grossesse chez la femme.
- . du succès des traitements hormonaux chez certains patients.
- . enfin, de l'existence fréquente d'une élimination anormale des stéroïdes, en particulier d'étiocholanolone retrouvé libre dans le plasma au cours des accès de la maladie périodique. Mais beaucoup d'auteurs dont SOHAR, HELLER, MAMOU... distinguent : d'une part la fièvre périodique simulant la maladie périodique, où l'étiocholanolone est trouvé augmenté au cours d'une crise fébrile et, d'autre part la maladie périodique vraie où la recherche de l'étiocholanolone est toujours négative.

3 - La théorie immunologique (TOLEDANO, MAMOU 1970) : le syndrome humoral est incomplet et incertain : hypergammaglobulinémie inconstante, test de Coombs rarement positif, leucoagglutinines en général absentes, Latex et Waaler-Rose négatifs, cellules de Hargraves absentes, absence aussi d'anticorps antinucléaires.

Cette hypothèse repose, en fait, sur la théorie immunologique de l'origine de la substance amyloïde (TOLEDANO).

Nous voudrions revenir sur l'observation citée ci-dessus de LAURENS, DURIEZ & Col. concernant une hémolyse périodique chez une jeune fille de 17 ans. Les auteurs, en effet, posent 2 questions :

a) Quelle est la nature des rapports existant entre la maladie périodique et la syndrome hémolytique ?

- simple association mais, aucune autre étiologie de l'hémolyse n'a pu être mise en évidence.

- il paraît plus logique de rattacher l'hémolyse à la maladie périodique. Mais, si une anémie inflammatoire ou sidéropénique est parfois signalée, il est exceptionnel qu'une mention soit faite dans la littérature d'une anémie hémolytique.

b) Quel est le mécanisme de l'hémolyse ?

- il peut s'agir d'un hypersplénisme : une splénomégalie est souvent notée dans la maladie (OZER, EHRENFELD). Dans notre observation, sa responsabilité n'apparaît pas à l'évidence, puisqu'il n'existe aucune séquestration splénique.

- un mécanisme immunologique est d'autant plus séduisant qu'il est volontiers invoqué dans le déterminisme même de la maladie périodique. A l'appui, s'inscrivent les perturbations biologiques inflammatoires. La négativité du test de Coombs et l'absence d'autoanticorps n'excluent pas un mécanisme auto-immun.

4 - La théorie génétique :

Pour SOHAR & Col. (1967), la maladie périodique est un désordre génétique, atteignant surtout certains groupes ethniques. L'analyse génétique, avec réalisation d'un pédigrée complet dans 299 cas, montre une transmission sur le mode autosomal récessif. Il existe 2 phénotypes : dans le phénotype I, les crises apparaissent en premier et, dans le phénotype II l'amylose est la première manifestation. L'amylose est la lésion fatale de la maladie périodique : il est remarquable et non surprenant dans une maladie génétique, de voir que les malades sont décédés jeunes. Ainsi, la maladie périodique serait due à une erreur dans le métabolisme des scléroprotéines, responsable à la fois des crises et de l'amylose (TOLEDANO).

ARMENLAN (1973) : alors que la nature familiale de la maladie est bien reconnue, le mode de transmission est sujet à certaines controverses. Le pédigrée publié par REIMANN & Al. montre l'existence de la maladie dans 5 générations successives, ce qui est en faveur d'une

transmission dominante. Ceci serait vrai si la consanguinité n'existait pas or, la consanguinité dans ces familles originaires de petits villages est non invraisemblable. Nos analyses pour un mode de transmission récessif, confirment les conclusions de SOHAR & Col.

NAFFAH, BITAR & Col. (1975) : "une revue des cas publiés, ainsi que l'étude de nos cas personnels, nous a convaincus que la polysérite paroxystique familiale se présente très souvent comme une maladie à transmission dominante. La pénétration irrégulière de la maladie rend très difficilement interprétables les tests mathématiques utilisés pour prouver la dominance ou la récessivité d'une affection. Existe-t'il une hétérogénéité génétique de la maladie périodique, se traduisant par l'existence de formes récessives et dominantes ? Aussi longtemps que l'on n'aura pas découvert une anomalie biologique spécifique, responsable de l'apparition de la maladie, on ne pourra décider de l'hétérogénéité génétique de la maladie. Une hypothèse permettrait de rendre compte à la fois des variations cliniques et de la pénétrance irrégulière : la maladie serait due à la présence d'un gène dominant s'exprimant de façon variable selon "l'environnement génétique" du sujet."

V THERAPEUTIQUE

Dans la majorité des cas, la maladie périodique a une évolution bénigne. Nous avons été impressionnés, comme la plupart des auteurs, par le parfait état des malades dans les intervalles séparant les crises, en dépit de la longue durée d'évolution de la maladie. L'amylose, dans la série d'EHRENFELD, a atteint 4 patients sur 55 et, quand l'amylose atteint les reins, une évolution rapide avec mort survient dans une période courte ainsi, 2 des 4 malades succombèrent à la maladie (EHRENFELD).

ARMENIAN (1973) : nos expériences confirment l'impression de REIMANN et SIEGAL sur la relative bénignité de l'évolution de la maladie. Le problème le plus intéressant, en l'absence d'éléments pouvant éclairer l'étiologie spécifique de l'affection, est celui du traitement symptomatique (DALMAIS & PHILIPPE).

BEL (1967) : d'innombrables thérapeutiques ont été essayées, le plus souvent sans résultat. Parfois avec un résultat satisfaisant, cependant sujet à caution en raison du caractère capricieux de l'évolution spontanée. Il faut citer, parmi les moyens thérapeutiques dont l'inefficacité a été constatée dans la majorité des cas, en dépit de quelques très rares succès :

- l'émétine
- les antibiotiques, antiparasitaires,
- les hormones sexuelles, la corticothérapie qui est contre-indiquée en cas d'amylose.
- La pyrothérapie qui peut être nuisible.
- l'acide paraaminobenzoïque
- la radiothérapie
- les antipaludéens
- la psychothérapie, le changement de climat,
- les thérapeutiques anti-allergiques : antihistaminiques, association histamine-gammaglobulines, régimes d'exclusion, désensibilisation
- la dihydroergotamine
- les antisérotonines
- le pralidoxime (Contrathion)
- un régime sans lipides.

Aucun traitement de fond semble justifié. Que faire devant un accès aigu ? La plupart des patients utilisent des analgésiques non narcotiques pour des crises légères, autrement seuls les opiacés ou les morphiniques de synthèse seront capables d'entraîner un effet antalgique (BEL).

TOLEDANO :

. les antiinflammatoires ont parfois un effet, ils seront donc à essayer en premier.

. Les immunosuppresseurs, en considérant l'origine immunologique possible de la maladie périodique, ont été essayés. Les produits utilisés sont : la 6 mercaptopurine qui donne les meilleurs résultats, le chlorambucil, le cyclophosphamide, l'azathioprine qui n'a eu que des échecs.

Il n'y a jamais eu de guérison complète : la néphropathie poursuit son évolution habituelle. Le traitement par les immunosuppresseurs ne constitue qu'un traitement d'exception dans les formes graves, subintra-tes de la maladie périodique, après échec des autres traitements.

Le traitement par la Colchicine avait déjà été essayé en 1963 mais, c'est seulement en 1972 qu'une série de 14 malades traités, a été rassemblée par REIMANN avec des effets très favorables chez 12 d'entre eux. Les résultats ont été confirmés ensuite par de nombreuses publications (DALMAIS & PHILIPPE).

GOLDFINGER employa la colchicine dans la prévention des crises, à la dose de 1 mg par jour et, il rapporta des rémissions symptomatiques chez 4 malades sur des périodes de 2 à 5 mois (cité par SCHWABE).

DALMAIS & PHILIPPE, en 1976, publient l'observation d'un homme né en 1940, d'origine Arménienne, souffrant depuis 1953 d'une maladie périodique. En 1974, ce patient fut traité par colchicine (2 mg par jour), beaucoup d'autres médicaments n'ayant donné aucun résultat, et depuis le début du traitement il ne présente aucune crise. Un essai de diminution des doses de 2 mg à 1 mg a entraîné une mini-crise. Actuellement, après 18 mois de traitement, avec des doses de 2 mg un jour sur 2 et 1 mg un jour sur 2, l'état général est excellent et le patient a pris 3 kgs en 18 mois.

SCHWABE a employé la colchicine chez 20 malades à la dose de 0,6 mg par heure, pas plus de 5 heures, au début de chaque crise. 6 patients furent soulagés après prise de 2 ou 3 comprimés. Cependant, les 14 autres n'eurent aucune amélioration. Une étude en double aveugle fut réalisée durant un an et, seulement 8 malades sur 20 ont terminé l'étude. Le résultat n'indique aucune différence significative entre l'effet de la colchicine et d'un placebo sur les crises. Cependant, les 6 malades qui avaient eu de bons résultats, continuèrent à s'améliorer.

Pour DALMAIS & PHILIPPE, il est indiscutable qu'il ne s'agit pas d'un effet spécifique mais, d'un effet seulement suspensif car, les crises en général réapparaissent à l'arrêt du traitement. Il semble également que les traitements discontinus ne soient pas aussi efficaces que les traitements continus (aux doses de 1 à 2 mg par jour, avec une tolérance assez bonne dans l'ensemble si l'on excepte les signes digestifs, liés à une posologie trop élevée) qui, seuls donnent des résultats encourageants. Quant au mode d'action du produit : il est inconnu. Il est probable qu'il s'agisse d'un effet anti-inflammatoire et que le médicament agirait en supprimant l'inflammation des séreuses, cette action étant renforcée probablement par son action antimitotique.

VI CONCLUSION

La maladie périodique ou péritonite paroxystique bénigne ou polysérite familiale paroxystique... est une maladie bien déconcertante.

Son diagnostic repose sur un ensemble de signes : étiologiques, cliniques, paracliniques, évolutifs. Il est difficile à affirmer : la perspective de laisser passer une affection chirurgicale devant les douleurs surtout abdominales, n'est pas réjouissante. Ces malades sont donc souvent opérés. Pourtant, nombre d'auteurs s'accordent pour dire que l'évolution est bénigne, en dépit de sa longueur, de son imprécision.

L'amylose qui frappe un pourcentage faible de patients, établit le pronostic de la maladie : la néphropathie amyloïde quand présente, est rapidement fatale.

La splénectomie, dans les 2 cas rapportés par nous, fut réalisée pour une pancytopenie avec splénomégalie : le résultat hématologique fut bon, voire excellent. La maladie périodique a évolué pour son propre compte avec douleurs abdominales surtout intenses et nettes après splénectomie. Le diagnostic de la maladie n'a été affirmé qu'après maintes hésitations et devant l'existence de signes indiscutables d'amylose sur la ponction biopsie de rein dans le deuxième cas.

Quelle est la relation existant entre signes hématologiques et maladie périodique ?

- dans le premier cas, l'hypertrophie splénique s'accompagnait d'une séquestration splénique aux épreuves isotopiques fer-chrome; les ponctions de moëlle et de rate étaient en faveur d'un petit processus de type immunitaire.

- dans le deuxième cas, l'hypertrophie splénique, ainsi que la baisse des éléments sanguins se sont accentuées de avril 1958 à novembre 1959. La recherche d'anticorps, de leucoagglutinines, de thromboagglutinines, le test de Coombs indirect furent négatifs. L'électrophorèse des protéines ne révéla qu'une légère augmentation des α 2 globulines à 10% ; Les réticulocytes atteignirent une fois 41 000 (sinon taux de 3 000-9 000). Toujours est-il que la splénectomie fut bénéfique. Après l'intervention la V.S. demeura élevée, une électrophorèse de 1961 montra une élévation des α 2 globulines à 15,4 et des gammaglobulines à 21,3%.

En nous référant à ce qu'écrivirent LAURENS, DURIEZ & Col., nous pensons qu'un mécanisme immunologique était vraisemblablement en cause dans les 2 cas et, vu le bon résultat de la splénectomie nous pourrions extrapoler à une intervention quasi certaine de la rate dans le processus pathologique, hématologique.

La revue de la littérature que nous avons effectuée, en ce qui concerne la splénectomie, est remarquable par sa pauvreté : les quelques splénectomies réalisées, le furent en raison de l'intensité des crises douloureuses abdominales et de l'existence d'une splénomégalie. Il est noté que l'intervention n'affecta en rien l'évolution de la maladie périodique et, d'autres interventions furent parfois réalisées ultérieurement !

CHAPITRE V

LA SPLENECTOMIE DANS LA MALADIE DE SCOTT & ROBB-SMITH

OU

HISTIOCYTOSE AVEC ERYTHROPHAGOCYTOSE

1 HISTORIQUE

Dans un article publié en 1939, Ronald B. SCOTT & A.H.T. ROBB-SMITH rapportent 4 cas de "réticulose histiocytaire médullaire", et effectuent une revue de 6 cas semblables publiés dans la littérature.

Tous ces cas ont en commun, sur le plan clinique : fièvre, dépérissement, adénopathies généralisées, hypertrophie splénique et hépatique, avec à la fin de l'évolution : ictère, purpura, anémie et leucopénie profondes. Sur le plan histologique (résultats des examens post-mortem), il existe une prolifération cellulaire systématisée au niveau de tous les tissus lymphoréticulaires avec sidérose plus intense dans le parenchyme hépatique et les cellules de Küpfer, atteignant la médullaire des ganglions, de la rate, le tissu péri-portal, focalement la moëlle osseuse et le serme. Ces cellules sont des histiocytes, activement engagés dans la phagocytose des érythrocytes,

Tous les malades étaient adultes et les 2 sexes également représentés. L'uniformité clinique et anatomique de ces 10 cas, justifiait une tentative de description d'un tableau commun. Il s'agit, en fait d'une véritable entité anatomo-clinique (DAO).

II DONNES GENERALES, CLINIQUES, BIOLOGIQUES, ANATOMIQUES, DIAGNOSTIQUES et EVOLUTIVES :

A) Données étiologiques :

- l'âge et la fréquence :

. STOEbNER (1965) décrit 2 cas chez l'enfant : 2 garçons de 9 ans et 10 ans et, signale un cas de FOWLER concernant une fillette de 4 ans et demie.

. ABELE & GRIFFIN (1972) publient 2 cas et revoient 83 cas publiés dans la littérature de 1939 à 1969 : la moyenne d'âge d'atteinte est de 35,7 ans avec des extrêmes de 1 à 78 ans.

. DAO & Col. (1975) : sur une revue de 60 cas, trouvent une moyenne d'âge d'atteinte de 40 ans avec des extrêmes de 20 à 70 ans.

. SELIGMAN & Col. (1972) : la maladie est rare, surtout rarement diagnostiquée aux U.S.A. Seulement 71 cas ont été trouvés dans la littérature mondiale (25 en Europe, 19 en Chine, 2 à Hawaïi, 14 en Ouganda, 11 aux U.S.A.).

. WARNKE (1975) : depuis la publication de SCOTT & ROBB-SMITH, plus de 100 cas ont été décrits sans la littérature sous la dénomination de "réticulose histiocytaire médullaire". La maladie est rare au cours de la première décade de la vie et, sinon peut survenir à tout âge.

- le sexe :

La prédominance est masculine avec un rapport 3/1 (SELIGMAN, DAO), 2/1 (ABELE), 2,2/1 (WARNKE).

B) Données cliniques :

Le début de la maladie est en règle aigu.

La fréquence des symptômes et des signes cliniques se répartit comme suit d'après ABELE (sur 85 cas) :

	. malaise : 97%
	. altération de l'état général,
asthénie : 96%	
	. fièvre : 96%
	. splénomégalie : 88%

- 59%
- . hépatomégalie : 86%
 - . amaigrissement : 80%
 - . adénopathies (palpables cliniquement) :
- . ictère : 48%
 - . purpura : 37%

Sur 29 malades, WARNKE signale d'autres signes possibles au cours de la maladie : sueurs, douleurs thoraciques, éruptions cutanées, douleurs dorsales, gonflements des tissus mous.

La fièvre est en général irrégulière ou intermittente, excédant souvent 40°C, accompagnée de délire et d'apathie.

L'amaigrissement est souvent marqué.

La rate à l'examen, est ferme, un peu sensible.

Les adénopathies sont minimales ou modérées, plutôt généralisées, trouvées en règle tardivement dans l'évolution, ainsi qu'une hépatomégalie avec ictère.

Dans environ 15% des cas, les patients se plaignent de douleurs abdominales avec diarrhées souvent sanglantes.

Ascite, oedèmes, pleurésie ne sont pas rares dans les derniers moments de la maladie (ABELE).

Des éruptions cutanées s'observent dans environ 1/10e des cas (SULLIVAN).

C) Données paracliniques :

- Signes hématologiques :

+ La formule sanguine

. Abèle sur 85 cas, signale que : une anémie se rencontre dans 100% des cas, une leucopénie dans 72% des cas, une thrombopénie dans 72% des cas. Une pancytopénie est donc souvent la règle (SULLIVAN & Col.).

. L'anémie est notée dès le début de la maladie, tandis que la granulopénie et la thrombopénie, avec éruptions pétéchiiales ou purpûriques, sont des manifestations plus tardives.

. WARNKE nota chez 3 malades sur 29 une leucocytose due, dit-il, à la seule réticulose histiocytaire médullaire ; un patient présenta une lymphocytose périphérique à 70.000 et un tableau de leucémie lymphoïde aiguë.

. L'anémie est habituellement normochrome, normocytaire, et s'accompagne d'une réticulocytose accentuée (DAO & Col.).

. La présence dans le sang circulant d'histiocytes anormaux, exceptionnellement d'histiocytes ayant phagocyté des hématies, a été notée (SCOTT & ROBB-SMITH, DAO & Col., WARNKE).

+ Le fer sérique est en général abaissé (DAO, ABELE).

+ La moëlle osseuse (ponction, biopsie) révèle en général l'existence d'une hyperplasie érythrocytaire et granulocytaire. Les études de la cinétique du fer révèlent une augmentation de l'activité de la moëlle, où le fer est en grandes quantités, localisé principalement dans les histiocytes (ABELE). Ces histiocytes sont nombreux, les uns chargés de globules rouges et de pigments hémossidériniques, les autres sans témoin d'érythrophagocytose, avec un noyau volumineux, contourné, hyperchromatique, parfois avec un gros nucléole (DAO & Col.). Warnke signale que la ponction de moëlle permet le diagnostic de réticulose histiocytaire médullaire chez 2 malades sur 29 et, aucune des 10 biopsies de moëlle réalisées, montra une atteinte par la maladie.

+ Le test de Coombs direct est en général négatif (ABELE). Un test de Coombs fut trouvé positif chez un malade de WARNKE.

+ Epreuves isotopiques : NATELSON & Al. cités par ABELE, chez 2 de leurs malades, ont trouvé une réduction de la demi - vie des globules rouges marqués au Chrome 51, de 19 et 16,5 jours respectivement.

- Signes biologiques :

+ La vitesse de sédimentation : SULLIVAN & Col., ont mis en évidence une V.S. basse chez 4 patients sur 5 ; cela fut attribué à une baisse du taux de fibrinogène dans 3 cas.

+ WARNKE, sur une série de 29 malades note :

. Un taux de bilirubine de 9 mg/100ml au début de la maladie chez un patient et une évolution du taux à 30 mg/100 ml durant l'évolution. Une hyperbilirubinémie fut mise en évidence chez 2 malades au début de la maladie et, chez 4 autres, plus tard : elle fut attribuée à l'hémolyse. Chez 3 patients, il existait des quantités égales de bilirubine directe et indirecte.

+ Le patient présenté par GOLDMAN avait un taux de cholestérol sérique à 108 mg/100 ml ; cet auteur signale que de tels faits ont déjà été notés par GREENBERG & Col. par exemple avec, diminution marquée du cholestérol total du sérum.

+ GOLDMAN, SULLIVAN notent chez certains malades, à l'immunoélectrophorèse une baisse des Ig A et Ig G et, surtout de la sérumalbumine. Une hypoalbuminémie fut constatée chez les 5 patients de SULLIVAN & Col. Une immunoélectrophorèse réalisée chez 4 malades sur 29 de WARNKE fut normale.

D) Données anatomiques et histologiques : le diagnostic

Ces données sont très importantes car, elles sont finalement la clé du diagnostic de l'histiocytose de SCOTT & ROBB-SMITH.

WARNKE signale que le diagnostic fut posé à partir de biopsies ganglionnaires chez 19 malades, des ponctions de moëlle chez 2 autres (chez l'un de ces 2 patients, le diagnostic initialement avait été porté sur une biopsie d'une "masse" de tissu mou). Le diagnostic ne fut pas établi au moment de la mort chez les 7 malades restant, en dépit de nombreuses biopsies réalisées chez 4 d'entre eux.

DAO & Col. écrivent : "dans la médullaire ganglionnaire, dans les cordons spléniques, se voient un grand nombre de cellules au gros noyau contourné, anormal avec, parfois un nucléole volumineux, un cytoplasme clair, parfois vacuolé mais, sans érythrophagocytose ("prohistiocytes" de SCOTT & ROBB-SMITH). Aucune mitose normale ou anormale n'est rencontrée. Dans les sinus ganglionnaires et spléniques, ce sont essentiellement des histiocytes macrophages contenant de 2 à 10 hématies ou plus, avec des blocs d'hémosidérine qui sont découverts. Leur noyau est petit, arrondi, sans nucléose visible. Aucun fait de passage patent n'est observé entre ces 2 types d'histiocytes. Il faut insister sur le fait que l'architecture viscérale est parfaitement conservée et, qu'il n'y a aucune extension extra-capsulaire. Les 2 mêmes types types d'éléments cellulaires peuvent être découverts dans le foie (espaces portes et sinusoides) avec une érythrophagocytose par les cellules de Küpfer. La moëlle osseuse contient également des nids faits de ces 2 types cellulaires mêlés aux érythroblastes, l'ensemble ébauchant des nodules avec densification de la trame fibrillaire de soutien." Les auteurs poursuivent ainsi : "biopsie médullaire, biopsie ganglionnaire, biopsie hépatique si elle est possible, permettent de poser le diagnostic de la maladie".

SELIGMAN écrit : "depuis que les examens post-mortem ont montré que le foie est l'organe où le diagnostic est le plus aisément fait, il semble possible - en l'absence de contre-indication, telle qu'une sévère thrombopénie - qu'une biopsie de foie, faite tôt, puisse établir le diagnostic durant la vie.

WARNKE, dans un article intitulé "malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis)", concernant les lésions histologiques de la maladie de SCOTT & ROBB-SMITH (noms qu'il cite au début de son article) écrit : "ganglions : L'extension péri-capsulaire aux tissus mous, qui est d'une observation commune dans les lymphomes non hodgkiniens, fut observée dans 5 cas, comprenant une extension focale, microscopique au delà de la capsule..... dans environ la moitié des cas, les histiocytes atypiques, montrèrent un manque relatif de cohésion... un degré variable d'atypies cytologiques des histiocytes était évident dans tous les cas..... Les figures de mitose étaient communes et souvent nombreuses, "non infrequently" = fréquemment atypiques, dans environ 2/3 des cas, montrant occasionnellement des cellules multinucléées, particulièrement visibles dans 3 cas."

"rate : la prolifération néoplasique
dans la rate atteint en premier la pulpe rouge..."

"peau : le tableau d'infiltration est
similaire à celui rencontré dans les leucémies ou les lymphomes, et non
celui du mycosis fungoïde ou de l'histiocytose X.

Il nous suffit de comparer les descriptions histologiques
faites d'une part par DAO & Col., d'autre part par WARNKE, pour nous
rendre compte que quelques divergences existent au sujet de cette
maladie, appelée maladie de SCOTT & ROBB-SMITH par les uns (DAO par
exemple), histiocytose maligne ou réticulose histiocytaire médullaire
par les autres (WARNKE par exemple).

Inutile d'ajouter que le diagnostic est des plus difficiles,
établi chez 7 malades sur 29 de WARNKE après la mort grâce aux
nécropsies. ABELE & Col. consacrent 6 pages de leur article au diagnos-
tic différentiel et aux considérations histo-pathologiques. Ils citent
que RAPPAPORT définit l'histiocytose maligne ou réticulose histio-
cytaire médullaire comme une prolifération systématisée, progressive,
invasive, d'histiocytes morphologiquement atypiques et de leurs
précurseurs.

Le tableau histologique de la réticulose histiocytaire
médullaire est caractérisé par une prolifération multifocale d'histiocy-
tes et de leurs précurseurs, surtout au niveau de la peau, de la rate,
du foie, des ganglions et de la moëlle osseuse. Dans quelques cas cepen-
dant, les anomalies cytologiques histiocytaires peuvent être si légères,
qu'elles ne peuvent être distinguées d'histiocytoses réactives
bénignes (RAPPAPORT cité par ABELE & Col.)

En effet, une simple histiocytose avec érythrophagocytose
ne suffit pas pour poser le diagnostic de la maladie, puisque de
telles lésions peuvent être constatées dans d'autres états pathologiques :
typhoïde, rejet de greffe, hémolyse aiguë. Mais, les lésions histopatholo-
giques, lorsqu'elles sont au complet, ne peuvent être confondues avec au-
cune autre hémopathie (DAO & Col.).

E) Données évolutives :

SCOTT & ROBB-SMITH : l'évolution est rapide et tous les
malades (10 au total) sont morts. L'évolution la plus courte fut de
6 semaines, la plus longue de 32 semaines.

SELIGMAN : la plupart des patients moururent en moins de
6 mois après le début de la maladie. La durée moyenne d'évolution,
avant la mort, fut de 15 semaines.

ABELE & Col. : la maladie est invariablement fatale. Dans
67 cas, la durée moyenne d'évolution fut de 4 mois.

WARNKE : la médiane de survie est de 6 mois et la moyenne
de survie de 14 mois ; les extrêmes vont de 1 mois à 8 ans.

III LA SPLENECTOMIE DANS L'HISTIOCYTOSE DE SCOTT & ROBB-SMITH

A) Nos observations :

Madame BER... Monique, née en 1951, (E bis 25.164)

Avant splénectomie :

I HOSPITALISATION LE 15.03.1973 pour asthénie, éruption de couleur chamois, anémie importante.

a) Antécédents :

- A l'âge de 10 ans, R.A.A. ayant laissé comme séquelles un souffle cardiaque.
- Le 8.7.1972, césarienne pour bassin rétréci : naissance de son premier enfant.

b) Clinique :

- En novembre 1972, éruption qui débute au niveau de l'abdomen, s'étendant progressivement de façon symétrique à la face, (pommettes, joues, derrière les oreilles), aux membres, (surtout les membres supérieurs), de type maculeux-papuleux, sans prurit.
- En décembre 1972, asthénie importante, avec vertiges, acouphènes, céphalées.
- En janvier 1973, hospitalisation à l'hôpital de Chambéry pour anémie à 2 600 000. Un bilan est fait, un traitement institué comportant transfusions + vitamines. A la NF (30.01.1973) :
 - G.R. = 2 610 000 H.B. = 7,6g
 - G.B. = 2 500 P.N. = 37 ; L = 53
 - P.E. = I ; M = 9
 - Plaquettes = 125 000

Madame Ber... sort de l'hôpital avec des globules rouges à 4 000 000.

- En février 1973, elle fait une crise de collique néphrétique, l'asthénie réapparaît. L'anémie est importante, 8 jours après sa sortie de l'hôpital avec des G.R. à 1 600 000. Nouvelle hospitalisation à Chambéry pour transfusions + bilan. A son entrée dans le service, la malade est en mauvais état général, présentant une éruption de type papuleux. L'éruption a une couleur chamois, mais les éléments les plus vieux virent au violet, siégeant de façon généralisée et symétrique, prédominant nettement au niveau de la face et des membres supérieurs. Il existe aussi du purpura.

A l'examen :

- souffle systolique léger.
- ni foie, ni rate, ni adénopathies.

c) Examens paracliniques :

- biologie :

- . Calcium = 73 mg/l
- . Phosphore = 37 mg/l
- . Urée = 0,53 g/l
- . Cholestérol = 0,90 g/l
- . Protéines totales = 47 g/l
- . Albumine = 23 g/l
- . Globulines = 24 g/l
- . Electrophorèse : albumine = 38%,
 α_1 gl = 6%, α_2 gl = 7%, γ globulines = 39%, pas de pic monoclonal de
paraprotéinémie - triglycerides = 2,4 g/l, lipides totaux = 4 g/l.

- hématologie :

- Bilan de coagulation :

- Prothrombine = 58%
- Facteur Stuart-proconvertine = 25%
- Facteur V (Proaccélérine) = 28%

- Numération formule le 10.03.73/ : Pancytopenie

G.B. = 3 000 (P.N. = 22%. P.E. = 1%. P.B. = 1%. L = 72%. M = 4%).

Plaquettes = 80 000

G.R. = 1 820 000 Hb = 4,9 g

Thromboélastogramme le 23.3.73 : hypocoagulabilité.

Myélogramme le 14.3.73 : moëlle très riche avec une nette érythroblastose (30 - 33%) et d'assez nombreux mégacaryocytes, plutôt jeunes et peu plaquetto-gènes. La lignée neutrophile (10 à 12%) n'est pratiquement représentée que par des éléments jeunes (myéloblastes, promyélocytes), avec quelques rares métamyélocytes et polynucléaires neutrophiles. Il existe surtout une forte participation lymphoïde (20 à 30%) et plasmocytaire de répartition très irrégulière sur le frottis (20 à 40%).

Plasmocytes d'aspect polymorphe, parfois binucléés avec un cytoplasme abondant qui paraît sécrétoire. Leur chromatine ne présente pas de signes évidents de malignité. A côté, il existe une nette mastocytose et de nombreux macrophages. Ce tableau évoque avant tout une dysglobulinémie. On ne peut cependant pas éliminer une moëlle d'aspect très réactionnel.

Biopsie de moëlle le 20.3.73 : les cellules sont essentiellement constituées d'éléments plasmocytaires de caractère polymorphe. A côté de cette prolifération plasmocytaire excessive, il existe de rares éléments macrophagiques ou lymphoïdes et, pratiquement plus de tissu myéloïde. Aspect de plasmocytose massive de type malin. La disparition du tissu adipeux est un deuxième argument indirect contre la possibilité d'une aplasie primitive avec réaction plasmocytaire secondaire.

- Autres examens complémentaires :

Cellules L.E. : absentes et anticorps antinucléaires négatifs.

Bilan osseux radiologique : normal

Biopsie d'une lésion cutanée de l'avant-bras : l'épiderme présente une structure normale, de même que le derme papillaire. Il existe un infiltrat cellulaire dermique disposé en une bande grossièrement parallèle à l'épiderme dans le derme superficiel et, en petits nodules dans le derme profond. Cet infiltrat est essentiellement composé d'histiocytes à cytoplasme spumeux.

Au P.A.S. : il existe plusieurs cellules de Touton en profondeur.

En somme : aspect de xanthome.

d) le Diagnostic porté au terme de ce bilan est celui de myélome non secrétant avec xanthomes et, la malade a suivi un traitement à base d'Alkérane qui, rapidement a entraîné une aggravation nette de l'état général, coïncidant avec l'apparition d'un tableau d'anasarque (ascite, pleurésie, oedèmes des membres inférieurs). Cet épisode semble lié à une chute brutale des protéines totales à 32 grammes par litre avec albumine à 21 g/l ; il rétrocede sous perfusions massives de plasma et d'albumine ; le liquide de ponction pleurale et d'ascite a un aspect hémorragique avec des lymphocytes altérés, des histiocytes, des cellules d'aspect épithélioïde ayant un caractère suspect, il n'y a pas de bacilles de Koch. Traitement complémentaire : transfusions + Cortancyl.

II AVRIL 1973

Poursuite des transfusions.

Nouveau bilan :

- V.S. = 31%

- Myélogramme avec coloration de Perls : grains de densité subnormale, dominés par de très gros amas de cellules histiocytaires, parfois chargées de pigments d'aspect biliaire et sans caractère morphologique dystrophique, plasmocytose n'exédant pas 15% des éléments, peu de granuleux mais normaux.

Etude du fer médullaire : le fer médullaire est abondant. Les érythroblastes contiennent presque tous du fer sous forme de nombreux grains mais, sans image typique de ring-cells et il y a de nombreux sidérocytes. Les macrophages contiennent tous du fer, de même pour une grande partie des plasmocytes.

Nouvelles crises de colique néphrétique : calcul du bas uretère droit.

Hospitalisation en urologie pour ablation du calcul.

Toujours un peu d'ascite. Traitement : plasma + transfusions + Solumédrol jusqu'en Mai 1973. A partir de mai 73, transfusions de globules rouges une fois par semaine + Solupred (60 mg/ jour). De juin à août 73, Solupred diminué à 6 comprimés par jour.

III Août - Septembre 73 :

Complément de bilan :

- biopsie d'une lésion de l'avant-bras : aspect d'infiltrat à prédominance histiocyttaire xanthomisée, de densité inhabituelle. Au bleu de toluidine : quelques mastocytes dans l'infiltrat. Perls : pigments ferriques au niveau des lésions.

- biopsie de moëlle : moëlle toujours très pathologique ; il est impossible d'établir de liens ou de concordance entre l'aplasie myéloïde, la plasmocytose et l'histiocytose.

- Myélogramme avec étude en immunofluorescence : moëlle toujours inchangée, dominée par la plasmocytose qui s'infiltré entre les amas de macrophages chargés de pigments et émaillés de mastocytes. En immunofluorescence : population plasmocytaire polyclonale, avec quand même prédominance en plasmocytes marqués en chaînes lourdes Ig A et chaînes légères Lambda au lieu de Kappa. Les macrophages sont remplis de gouttelettes d'immunoglobulines marquées aux mêmes antisérums.

On peut aussi éliminer le diagnostic de myélome. La malade quitte le service pour un mois avec des transfusions tous les 8 jours et du Cortancyl.

IV Réhospitalisation en novembre 1973 : nouveau bilan ,

- biologie : calcium = 73 mg/l, phosphore = 38 mg/l
cholestérol = 0,85 g/l
protéines totales = 47 g/l, albumine = 22 g/l
Electrophorèse : albumine = 34%, gammaglobuli-

nes = 43%.

Immunoélectrophorèse : nette augmentation des gammes G, gamma A et surtout des gamma M.

- hématologie : fer sérique = 60γ
N.F. du 5.11.73 : G.R. = 2 130 000, Hb = 6,8 g
G.B. = 2 700 P.N. = 49%,
plaquettes = 20 000

Myélogramme paraissant inchangé.

Cinétique du Fer 59 injecté en I.V. :

absence d'insuffisance érythropoëétique quantitative. La cinétique du radiofer est accélérée. Il faut évoquer, en l'absence de dysérythropoïèse une lyse importante ou ne portant que sur les globules rouges nouvellement formés.

Epreuve aux hématies marquées au chrome 51 : hémolyse de moyenne importance. Ce résultat comparé à l'étude précédente, est en faveur d'une double population : en effet, l'hémolyse observée avec le Cr 51 n'est pas suffisante pour expliquer la cassure de la courbe d'incorporation du Fer 59.

Test de Coombs négatif.

- autres examens :

Epreuves de rétention de la BSP : normale

Caryotype sur moëlle normal

Bilan immunologique : pas d'anomalie

majeure du profil immunologique.

Traitement : Imurel (3 comprimés par jour) + Solupred.

V Février 1974 :

Nouvelle hospitalisation pour grande asthénie en rapport avec une hypocalcémie à 75 mg par litre et une hypoalbuminémie à 27 g par litre, les protéines totales étant à 42 g par litre.

Traitement : Calcium + albumine et plasma. On effectue un bilan digestif à la recherche d'une fuite protéique, tout ce bilan se révélant normal.

Biopsie rectale (rectoscopie le 29.4.74 : histiocytose rectale. Biopsies jéjunale et d'estomac normales (endoscopie).

Complément de bilan :

- Scintigraphie hépatique le 15.1.74 : petite hypertrophie hépatique homogène. Scintigraphie splénique le 18.1.74 : limite supérieure de la normale et homogène.

- 26.2.74 biopsie d'une lésion cutanée : aspect de prolifération histiocytaire avec assez forte charge pigmentaire.

- thromboélastogramme le 16.1.74 : hypocoagulabilité importante. Prothrombine = 58%, temps de Howell = 3'25" (T = 2').

Au terme de ce nouveau bilan, on porte le diagnostic de réticulose de ROBB-SMITH.

VI 1974 :

Poursuite du traitement avec Imurel et Solupred.

Nette amélioration de l'état hématologique, arrêt des transfusions en mai 1974. A la formule sanguine : G.R. = 3 400 000 Hb = 9,3 g

G.B. = 3 400 P.N. = 24%

plaquettes = 150 000

Bilan complémentaire :

. immunoélectrophorèse : légère

augmentation des immunoglobulines

. 6.3.74 étude du pouvoir bactéricide

des polynucléaires : activité phagocytaire normale en présence de sérum témoin et, très abaissée en présence de sérum de la malade. Activité bactéricide légèrement diminuée.

. 13.3.74 leucoconcentration : petite lymphomonocytose sans participation dystrophique plasmocytaire.

. 29.3. 74 transformation lymphoblastique (test) : stimulation normale par la phytohémagglutinine et le sérum anti-lymphocytaire.

. 6.5.74 : augmentation des gamma-globulines à 33% à l'électrophorèse des protéines.

. Myélogramme du 26.4.74 : grain médullaire assez riche. Essentiellement macrophages en gros amas, contenant de nombreux débris phagocytaires. Très importante participation lymphoïde et surtout phagocytaire et, une petite mastocytose. Les lignées granuleuses et érythroblastiques sont assez bien conservées et sans trouble de maturation. Les mégacaryocytes sont présents.

VII Hospitalisation le 17.2.1975 pour nouveau bilan

La malade va de mieux en mieux du point de vue général et hématologique.

A la N.F. du 7.1.75 : G.R. = 3 960 000 Hb = 11,7 g

G.B. = 4 900 P.N. = 68%, P.B. = 1% L = 30%; M = 1%
plaquettes = 64 000

Mais, les lésions xanthomateuses tendent plutôt à augmenter, en commençant à envahir le dos des mains. Près d'un an passé sans transfusions, 3-4 mois sans plasmaphèreses et avec seulement 2 Imurel, la corticothérapie a été arrêtée en septembre 1974.

Elle se plaint toujours de céphalées.

Examens paracliniques :

18.2.75 : forte augmentation des gammaglobulines à 35% à l'électrophorèse.

- . Ca = 89 mg/l
- . urée = 0,18 g/l
- . cholestérol = 1,30g/l
- . protéines totales = 68g/l,
- . albumine = 25g/l
- . Thromboélastogramme : légère hypocoagulabilité.

- 17.2.75 : épreuve isotopique (hématies marquées au Cr 51 et cinétique du Fer 59 injecté en I.V.) : hémolyse précoce, on retrouve comme en 1973 une cassure de la courbe d'incorporation (signe d'une hémolyse précoce portant sur les globules rouges nouvellement formés).

- 20.2.75 : fer sérique = 85Y

- 24.2.75 myélogramme : moëlle riche avec toujours aspect fortement dominé par l'infiltration macrophagique en gros nodules avec surcharge pigmentaire moyenne, associée à une plasmocytose polymorphe sans caractère dystrophique, avec lymphocytose stimulée et mastocytose très marquée. Par contre, participation du tissu hématopoïétique meilleure et équilibrée entre les 3 lignes.

- 21.2.75 ponction de rate : la ponction n'est pas très riche et la population cellulaire polymorphe : fond lymphoïde assez stimulé et plasmocytose beaucoup moins évidente qu'au myélogramme ; petite mastocytose. Histiocytose nette en nodules aussi, avec présence de pigment, mais en surcharge beaucoup plus réduite que dans la moëlle, -et avec une altération marquée de ces cellules.

VIII En 1975

Va bien, sauf les lésions cutanées qui s'étendent au niveau des mains et à la face antérieure des avant-bras. Se plaint surtout de jambes lourdes, un peu douloureuses le soir, à la pression des masses musculaires des mollets et de la cuisse. Mlle Bady (électromyogramme) suspecte un petit trouble myogène.

Examen : ni foie, ni rate, ni ganglions. Les radiographies osseuses sont normales. Le Dr Dechavanne, sur la cassure de la courbe d'incorporation du fer, évoque une double population de globules rouges et une anomalie des phospholipides membranaires des globules rouges et des plaquettes, pouvant cadrer avec la xanthomatose cutanée.

- 19.3.75 : mesure des diamètres plaquettaires :

l'aspect est typiquement celui d'une destruction périphérique.

N.F. du 15.4.1975 : G.B. = 5 000 P.N. = 49%, P.E. = 1%, L = 48%, M = 2%
plaquettes = 45 000

G.R. = 3 540 000 Hb = 11,7g

N.F. du 24.6.75 : G.B. = 5 600 P.N. = 77%

plaquettes = 70 000

G.R. = 3 600 000 Hb = 11,7g V.M.C. = 102 μ 3

Traitement poursuivi : Imurel (2 comprimés par jour).

Le 24.6.75, revient avec un début de grossesse à 2 mois, l'Imurel ayant été interrompu il y a 15 jours (en a pris durant un mois et demie). Va bien sinon. Indication d'interruption de grossesse et de splénectomie.

Splénectomie plus interruption de grossesse le 4.7.1975 (de plus, stérilisation tubaire et biopsie hépatique).

Laparotomie médiane à cheval sur l'ombilic.

Hystérotomie fondique longitudinale médiane.

Enucléation de l'oeuf.

Splénectomie sans incident bien que sans facilité (abord "un peu bas"), adhérences fixant l'organe au péritoine pariétal postérieur, brièveté du pédicule splénique. Biopsie hépatique, sur le bord libre du lobe gauche. Stérilisation tubaire bilatérale selon Irwing. Fermeture en deux plans sur un drain de Penrose.

Anatomie pathologique :

La pièce de splénectomie pèse 215 grammes. Des coupes sériées effectuées tous les cms ne permettent de découvrir aucune lésion macroscopique. On trouve deux petits ganglions au niveau du hile splénique.

Histologie :

1) Rate : Sur ce large prélèvement, la principale lésion histologique est une surcharge hémossidérinique très importante qui apparaît sous la forme d'énormes amas pigmentaires diffus dans tout le parenchyme splénique. Les sinus apparaissent très congestifs. En aucun point, il n'a été possible de mettre en évidence des lésions d'érythrophagocytose, mais la surcharge pigmentaire très importante gêne en partie l'examen histologique.

2) Ganglions du hile splénique : On retrouve la même surcharge hémossidérinique très importante sur les deux fragments, qui siègent au niveau des sinus. Il n'existe pas d'autre altération histologique notable.

3) Foie : Trois fragments examinés sont le siège d'une fibrose importante, non systématisée, qui renferme d'assez nombreuses cellules lymphoplasmocytaires. On retrouve la même surcharge hémossidérinique très importante, au sein de la fibrose et au niveau des cellules de Küpffer.

En conclusion :

La lésion essentielle observée est une surcharge hémossidérinique majeure, qui peut être secondaire à l'érythrophagocytose, mais aussi aux multiples transfusions. Aucune image d'érythrophagocytose n'a été vue sur ces prélèvements.

Après splénectomie :

I 19.08.1975

La malade se plaint de céphalées et d'une vision floue. Avis ophtalmologique : grosse myopie, avec rien aux F.O. Va bien du point de vue général et amélioration hématologique importante depuis l'intervention.

N.F. : G.B. = 8 300 (P.N. = 40, P.E. = 3, P.B. = 1, L = 43, G.L. = 9,
M = 4)
G.R. = 3 980 000 Hb = 12,7g
V.M.C. = 100 μ 3
plaquettes = 150 000
Examen négatif - Reprise de l'Imurel.

II 14.10.1975

Va bien. Lésions cutanées identiques.

N.F. : G.B. = 7 700 (P.N. = 56, L = 41)
G.R. = 3 810 000 Hb = 12,1g
plaquettes = 170 000
On diminue l'Imurel à 2 comprimés un jour, 1 comprimé un jour.

Finalement, nous sommes arrivés au diagnostic bien probable de maladie de Robb-Smith. Le tableau est d'ailleurs plus complexe chez cette malade, puisqu'il se surajoute une plasmocytose médullaire importante et une xanthomatose cutanée impressionnante. On prend rendez-vous pour une épreuve de culture lymphocytaire mixte avec son sang et celui de son fils, car nous nous demandons si le point de départ de sa maladie n'a pas été sa première grossesse et s'il n'existe pas un conflit immunitaire entre mère et enfant.

III 18.5.76

Effet inhibiteur du sérum de Mme BE... jusqu'au 1/50e, fait assez banal chez une femme ayant eu un enfant. Va bien. La semaine dernière, a présenté des douleurs lombo-abdominales bilatérales, sans irradiation crurale, avec pollakiurie et dysurie. L'examen des urines est normal. Les lésions cutanées restent inchangées. La V.S. est à 12%.

N.F. : G.B. = 7 400 P.N. = 69%, L = 18%, M = 13%
G.R. = 4 070 000 Hb = 12,7g
plaquettes = 163 000

Electrophorèse des protéines sanguines : élévation des gammaglobulines à 29,3%.

Traitement : Imurel (un comprimé tous les 2 jours).

IV 16.11.76

Va bien. L'examen est inchangé, la radioscopie normale.

N.F. : G.B. = 7 600 P.N. = 41%, P.E. = 1%, L = 48%, M = 8% + 3 plasmocytes.
G.R. = 4 470 000 Hb = 14g
plaquettes = 172 000

On continue l'Imurel à la dose de un comprimé un jour sur deux.

Résumé : Mme BE..., âgée de 22 ans, est hospitalisée en mars 1973 pour asthénie profonde, éruption de couleur chamois au niveau de l'abdomen, de la face, des membres, mauvais état général, anémie à 2 600 000.

Dans les antécédents, on retient une césarienne en juillet 1972.

A l'examen, léger souffle systolique.

Le bilan réalisé montre des gammaglobulines très élevées, une pancytopenie (G.B. = 3 000, G.R. = 1 820 000 avec Hb = 4,9g, plaquettes = 80 000), une moëlle très riche où existe une forte participation lymphoïde et plasmocytaire sans signes évidents de malignité. Les biopsies des lésions cutanées concluent : xanthome. Le diagnostic porté alors est celui de myélome non sécrétant. Une cure d'Alkèran entraîne une grosse détérioration de l'état général qui coïncide avec un tableau d'anasarque impressionnant que l'on rattache à une chute des protéines et de l'albumine (21 g/l). On met en route un traitement intensif : plasma, transfusions, corticoïdes.

En décembre 1973, les épreuves isotopiques révèlent une hémolyse essentiellement précoce, portant sur les globules rouges nouvellement formés. On essaie un traitement à base d'Imural.

En février 1974, l'asthénie, l'hypoalbuminémie à 27 grammes par litre, l'hypocalcémie persistent.

En avril 1974, une biopsie rectale conclue : histiocytose rectale.

L'état hématologique s'améliore, les lésions cutanées s'étendent.

En février 1975, la moëlle osseuse est riche, dominée par une infiltration macrophagique avec surcharge pigmentaire, associée à une plasmocytose polymorphe. La rate est trouvée légèrement hypertrophiée à la scintigraphie. Une ponction révèle un fond lymphoïde assez stimulé, une histiocytose nette avec présence de pigment.

La splénectomie est réalisée en juillet 1975. L'histologie de la rate, de la biopsie du foie, d'un ganglion montre une surcharge hémossidérinique majeure sans image d'érythrophagocytose. L'état hématologique s'améliore nettement (G.B. = 8 300, G.R. à 3 900 000, plaquettes = 150 000), ainsi que l'état général, se maintenant un an près l'intervention. L'état cutané (xanthomatose) demeure inchangé.

Le diagnostic évoqué est celui d'histiocytose de Scott & Robb-Smith, sans certitude cependant.

Mme Ber... Marie-Louise, née en novembre 1942 (E bis 1975/80)

Avant splénectomie

I Hospitalisation le 27.01.1975

Cette malade nous est adressée par l'hôpital de la Croix-Rousse pour complément de bilan d'une fièvre au long cours, remontant à novembre 1974.

1 - Antécédents :

Deux enfants : un né en 1970, le deuxième né le 6 juin 1974, avec asthénie physique importante à partir du 6ème mois de cette 2ème grossesse, asthénie persistant après l'accouchement.

- Une hépatite avec ictère en 1970.

- Une dépression nerveuse en 1974 (surmenage)

traité par Anafranil.

2 - Clinique :

En septembre 1974, Mme B... effectue un voyage de 15 jours en Tunisie, au cours duquel elle souffre de troubles digestifs, avec douleurs abdominales en cadre et diarrhées, le tout cédant sous antiseptiques intestinaux. Amélioration de l'asthénie.

En décembre 1974, elle effectue un voyage de 15 jours en Guadeloupe où elle consulte un médecin pour température à 38-38°5 persistant depuis quelque temps avec sueurs nocturnes, anorexie, asthénie, météorisme abdominale, constipation et céphalées. A l'examen, le médecin découvre une hépatosplénomégalie sans adénopathies. A partir du 15.12.1974, elle présente un teint ictérique avec toujours température à 38,5-39°. Elle doit s'aliter. Le 13.01.1975, à son retour en France, la malade est directement hospitalisée dans le service du Professeur Bertoye à la Croix-Rousse. On note alors :

N.F. (22.01.1975): G.B. = 1 100

P.H. = 38%

G.R. = 2 800 000

plaquettes = 115 000

Nette anisocytose avec tendance macrocytaire.

Le bilan bactériologique est négatif, les recherches parasitologiques reviennent négatives. La carte du kala-azar est jouée et la malade reçoit 12 injections de Glucantine sans effet.

Dans le service, la température persiste à 38,5-39°. La malade est amaigrée. Elle se plaint de paresthésies des membres inférieurs et supérieurs sans topographie radiculaire nette, surtout lors des accès de fièvre.

A l'examen :

- Météorisme abdominal

- Rate perçue à 4 TDD

- Foie senti à 3 TDD

- Ictère conjonctival

- Très discrets oedèmes des membres inférieurs.

3 - Examens paracliniques :

a) Biologiques :

V.S. = 20%

28.01.1975 : transaminases élevées :

SGOT = 146 muI/ml (N inférieur à 23)

SGPT = 108 muI/ml

Phosphatases alcalines = 2 300 muI/ml (N inférieur à 300)

31.01.1975 : SGOT = 126 muI/ml

SGPT = 64 muI/ml

Phosphatases alcalines = 2 250 muI/ml

28.01.1975 : Ornithine carbamyl transférase sérique = 748 U/1 000 ml
(N < 80 U).

31.01.1975 : Gamaglutamyl transpeptidase = 229 mUI/ml (N = 4 à 18 mUI)

Protéines totales = 39g/l

Albumine = 18g/l S/G = 0,86

Bilirubine = 38mg/l

Conjuguée = 35mg/l

28.01.1975 : Absence de cellules LE

AC antinucléaires : négatifs.

31.01.1975 : Albuminémie = 0,22g/l

b) Hématologiques :

N.F. : (28.01.1975)

G.B. = 2 300 (P.N. = 28, P.L. = 14, G.L. = 2, M = 6)

plaquettes = 33 000

G.R. = 2 310 000

Hb = 7,6g/l

V.M.C. = 94 μ 3

Bilan de coagulation :

Taux de prothrombine = 62%

Temps de Howell = 2'40" (T = 1'58")

Temps de céphaline = 65" (T = 44")

23.01.1975 : apposition de moëlle : riche, comportant de nombreux noyaux nus. Il semble exister une nette érythroblastose et une petite infiltration lymphoïde, qui sont très difficiles à déchiffrer. Lignée granuleuse représentée à tous les stades. Nombreux mégacaryocytes.

23.01.1975 : biopsie de moëlle : moëlle très anormale. Diminution du tissu adipeux avec réaction fibreuse plus nette en certaines zones. Existence d'une réaction macrophagique importante. Phagocytose cellulaire. Quelques plasmocytes et d'assez nombreux mastocytes.

Perls : dépôts ferriques intra et extramacrophagiques.

29.01.1975 : ponction de rate : riche, siège d'une réaction de stimulation très marquée, lymphoïde avec des cellules hyperbasophiles et une forte plasmocytose, mais surtout histiocytaire avec une intense macrophagie. Ces cellules histiomonocytaires sont polymorphes et, en raison de leur très grande activité pas toujours bien typique, mais sans caractère vraiment dystrophique. Très discrète participation myéloïde dans les trois lignées. Pas d'agent parasitaire identifiable.

Scintigraphie hépatosplénique : très gros foie débordant largement le rebord costal. Aspect scintigraphique typique d'insuffisance du système de Küpfer, avec en plus splénomégalie.

22.01.1975 : épreuve aux hématies marquées au Cr51 : hémolyse importante sans séquestration splénique ou hépatique.

Au terme de ce bilan, on retient une atteinte hépatique de type cholostatique. Aucun diagnostic n'est encore fait.

II Début février 1975 : évolution, bilan

Clinique :

1.02.1975 : état fébrile persistant, le 1.02.1975 au soir grands frissons et malaise lipothymique. Depuis 24 heures, douleurs de la gorge : à l'examen, amygdalite gauche. Poumons : matité base gauche avec râles sous-crépitaux, opacité en scopie.

4.02.1975 : après trois jours d'antibiothérapie, la température persiste inchangée, les signes physiques cependant s'amendent. Avis du Dr Descos : il ne conclue pas et pense qu'à priori le diagnostic d'hépatite est le plus probable. La laparoscopie du 3.02.1975 montre un foie d'hépatite sans anomalie de surface, sans autre lésion péritonéale ou vésiculaire.

5.02.1975 : résultat de la biopsie de foie : aucun diagnostic ne peut être porté à la vue de ces altérations. Coloration de Ziehl : pas de BK. On reste donc au diagnostic de cholostase, associée à une infiltration inflammatoire des espaces portes et une hyperplasie des cellules de Küpfer.

5.02.1975 : avis du Dr Masson (neurologue) : il faut retenir la topographie des dysesthésies localisées, à la face interne des membres supérieurs jusqu'aux deux derniers doigts, à la face externe de la jambe et de la cuisse aux membres inférieurs. Ceci oriente vers une atteinte radiculaire de type quadriparétique. Les réflexes rotuliens et achilléens sont faibles, de même que les stylo-radiaux, surtout le droit, et les tricipitaux.

7.02.1975 : avis du Dr Descos : de toute façon, en dépit de la grosse rate et du tableau neurologique, il est important d'éliminer une affection curable (obstacle cholédocien). Ce, d'autant qu'un ictère, accompagné de douleurs et de température, est survenu en 1970.

11.02.1975 : gastroscopie pour cathétérisme rétrograde des voies biliaires : on peut éliminer une lithiase biliaire.

Biologie et hématologie :

10.02.1975 : Phosphatases alcalines = 1 088 μ I/ml

8.02.1975 : protéines totales = 48g/l albumine = 24g/l

S/G = 1

Electrophorèse des protéines = normale

bilirubine = 89 mg/l

conjugée = 84 mg/l

3.02.1975 : Latex - à 1/10, Waaler - Rose - à 1/4

13.02.1975: α foetoprotéines négatives

4.02.1975 : examen liquide d'ascite : surtout des lymphocytes et de rares cellules mésothéliales.

3.02.1975 :

N.F. : G.B. = 3 300 (P.N. = 55, P.E. = 1, P.L. = 12, G.L. = 16, M = 15)

plaquettes = 43 000

G.R. = 3 280 000 Hb = 10,6g V.M.C. = 90 μ 3

10.02.1975 :

N.F. : G.B. = 1 600 (P.N. = 17, L = 7, M = 1 /25 éléments)

plaquettes = 56 000

G.R. = 2 410 000 Hb = 7,8g V.M.C. = 91 μ 3

8.02.1975 : fibrinogène très abaissé à 1°/°°

Taux de prothrombine = 64%

Temps de Howell = 2'30" (T = 1'45")

Thromboélastogramme : hypocoagulabilité légère.

Devant ce tableau, on peut évoquer le diagnostic de maladie de Scott-Robb-Smith :

- Fièvre, hépatosplénomégalie avec ictère de type
cholostatique

- Hypoalbuminémie à 20g/l

- Importante prolifération histiocytaire avec intense macrophagie au niveau de la ponction de rate.

Indication de splénectomie.

Splénectomie le 14.02.1975 :

- En service de chirurgie, l'impression étant celle d'une hypertension portale, le bilan préopératoire a été complété par un examen du système porte.

- La splénoportographie pratiquée le matin de l'intervention objective une hypertension importante dans la rate à 36 cm d'eau. Après injection du produit de contraste, veines splénique et porte dilatées, avec légère stase à l'intérieur du foie. Pas de circulation collatérale.

- Intervention : laparotomie médiane sus-ombilicale. On évacue tout d'abord deux litres d'ascite claire, légèrement bilieuse, mais pas du tout hémorragique. Par contre, on est surpris de la dilatation des ligaments gastrocoliques et du petit épiploon, de la dimension impressionnante du foie qui est assez dur, rouge foncé, avec des plages un peu plus sombres dues sans doute à la rétention biliaire. Pas de masse tumorale à la palpation.

La rate est énorme, congestive, son bord inférieur atteint la fosse iliaque gauche. Quelques adénopathies du bord supérieur du pancréas dans la région coeliaque.

La rate est extraite sans difficulté. Une nouvelle prise de pression est effectuée, elle est descendue à 15-16 cm d'eau. On a la surprise de constater que les veines gastroépiploïques qui étaient assez dilatées, ont repris un calibre normal, que le foie s'est singulièrement ramolli sans pour autant avoir diminué de volume semble-t-il. On complète l'intervention par une biopsie du bord antérieur du foie et un prélèvement d'un des ganglions du pied du pédicule hépatique.

Fermeture de la paroi en un plan sur un drain de redon dans l'hypocondre gauche.

15.02.1975 : hémopéritoine + hémorragie par le drain 24 heures après splénectomie. Après 6 heures de réanimation, devant la persistance de l'hémorragie, réintervention. L'hémopéritoine est généralisé, l'hémorragie semble due à la grande fragilité vasculaire; pas d'hypertension portale.

Anatomie pathologique :

La rate pèse 970 grammes. Des coupes sérieées effectuées tous les 5 mm n'objectivent pratiquement aucune altération. A signaler cependant la présence de 3 petits nodules blanchâtres, réguliers, arrondis de 1 mm de diamètre.

Histologie :

1 - Rate : aspect de rate congestive, avec importants phénomènes d'érythrophagocytose. Les formations nodulaires blanchâtres constatées macroscopiquement, correspondent histologiquement à des nodules caséux, entourés d'une forte réaction scléreuse, mais dépourvus de réaction épithélioïde et géantocellulaire : très vraisemblablement séquelles d'une tuberculose ancienne.

2 - Ganglion coeliaque : on ne retrouve pas d'autre altération qu'une hyperplasie réticulaire des sinus, dans l'ensemble très marquée.

3 - Foie : on note l'existence d'infiltrats inflammatoires des espaces portes. Ceux-ci sont essentiellement à tendance lymphocytaire. Les hépatocytes apparaissent parfois clarifiés et ballonnés, siège d'une cholestase comportant quelques thrombus. Stéatose mineure. L'altération la plus marquée reste l'existence d'une hyperplasie des cellules de Küpfer.

Conclusion : aucun diagnostic précis ne peut être porté. Il semble s'agir d'une hyperplasie des éléments histiocytaires avec érythrophagocytose.

Après splénectomie :

I 13.03.1975 :

La malade revient ce jour dans le service en bon état général, sans température. La N.F. du 10.03.1975 est satisfaisante :

G.B. = 9 100 P.N. = 75%

G.R. = 3 500 000

plaquettes = 590 000

A noter l'intervention en post-opératoire d'une papule légèrement érythémateuse au niveau de l'épaule droite.

Biologie :

Phosphatases alcalines du 12.03. = 1 220 muI/ml

Transaminases du 11.03. : SGOT = 33 muI/ml

SGPT = 61 muI/ml

12.03. : Protéines totales = 63 g/l

Albumine = 33 g/l

S/G = 1,10

Bilirubine = 9mg/l, (libre = 9mg/l)

Electrophorèse des protéines =

normale.

Hématologie :

17.02.1975 : apposition de ganglions = caractère nettement stimulé de la population lymphoïde avec assez nombreuses cellules hyperbasophiles. Le tissu lymphoïde est assez compacte le plus souvent, mais dans certaines zones, nettement infiltré de cellules histiocytaires avec phagocytose fréquente d'hématies et parfois un aspect très franchement épithélioïde. Noyaux polymorphes parfois très nettement nucléolés.

Réaction des peroxydases :

- Rate : on ne retrouve pas de granulations peroxydases + dans les grands macrophages, sauf s'ils phagocytent des cellules granuleuses.

- Ganglions : mêmes constatations.

En somme : Le diagnostic de maladie de Scott-Robb-Smith porté avant l'intervention est confirmé par les données anatomo-pathologiques.

II Fin mars 1975 :

La corticothérapie commencée le 2.02.1975 à 120 mg de solumédrol a été progressivement diminuée, 60 mg le 8.03.1975, 40 mg le 11.03.1975, 20 mg le 19.03.1975.

- L'Imurel a été commencé le 13.03.1975 : 3 comprimés/jour.

- Les ennuis de suppuration au niveau du drainage de l'hypochondre gauche sont terminés. Il persiste une infection urinaire à entérocoques et entérobacter.

- Sur le plan hépatique : les phosphatases alcalines s'abaissent (640 muI/ml le 29.03.1975), la bilirubine est normalisée (6 mg/l le 29.03.1975), les transaminases sont discrètement augmentées.

- Persistance de zones d'anesthésie et de la plaque érythémateuse de la région deltoïdienne. EMG du 19.03.1975 : il existe des signes d'atrophie neurogène périphérique indiscutable dans le SPE D et dans le cubital droit et rien dans les autres nerfs qui ont été explorés. Un bilan a-t-il été réalisé à la recherche d'une maladie de Hansen? (la malade ayant effectué deux brefs séjours en Guadeloupe).

- N.F. du 14.03.1975 :

G.B. = 7 900 (P.N. = 66, P.L. = 12, G.L. = 9, M = 13)

Plaquettes = 360 000

G.R. = 3 810 000 Hb = 11,8g VMC = 92 μ 3

III 16.04.1975

- Un peu de température certains soirs (38-38,5°).
Le solupred a été repris à 6 comprimés/jour au lieu de 4 le 5 avril.
Disparition presque complète des zones d'anesthésie.

- Examen : foie perçu, mais diminué par rapport au mois de mars 1975.

- S'est plaint de douleurs lombaires bilatérales sans signes urinaires. Les radiographies sont normales.

- VS = 6%

Sérodiagnostic de Hansen -

Prélèvement rate, foie, ganglion : coloration de Ziehl : pas de bacilles acido-alcolo-résistants pouvant correspondre à un bacille de Hansen.

1.04.1975 : AC antiplaquettes : -

16.04.1975 : Transaminases normales (23 et 22 muI/ml)

Phosphatases alcalines = 105 muI/ml (normalisées)

Bilirubine = 8 mg/l

Biopsie lésion épaule droite : infiltration par des cellules histiocytaires, confirmant l'histiocytose cutanée.

- Traitement : Imurel : 2 comprimés/jour

Solupred : 4 comprimés par jour.

IV Mai-Juin 1975 :

- Température à 38° depuis diminution du solupred à 2 comprimés par jour (le 7.05.1975). N.F. bonne sauf plaquettes à 183 000, G.B. à 5 200 avec 59% P.N.

- Foie inchangé (2-3 TDD), plus d'ictère.

- Quelques douleurs sous-phréniques gauche à la palpation et après les repas.

Scopie : blocage de l'hémi-diaphragme gauche.

- Radios gastriques + échographie : suspicion d'abcès sous-phrénique. Intervention le 22.05.1975 : rien à l'intervention. Suites opératoires compliquées par une suppuration de l'orifice de drainage au niveau de l'hypochondre droit et une embolie pulmonaire.

- Départ chez elle le 14.06.1975 avec Imurel : 3 comprimés/jour et Solupred 8 comprimés par jour.

- Revue le 25.06.1975 : Scopie : paralysie hémi-diaphragme gauche. Traitement : solupred 6 comprimés/jour, + Imurel 3 comprimés/jour et arrêt des anticoagulants.

V Juillet-août 1975 :

- Bon état, activité pratiquement normale.
- Foie perçu à 2 TDD, mou.
- Oedèmes des membres inférieurs, surtout cheville gauche (corticothérapie + thrombose veineuse post-opératoire).
- Scopie : rigidité hémidiaphragme gauche.
- VS = 7 à 10%
- N.F. : 9.07.1975 :
G.B. = 5 000 (P.N. = 30%, P.E. = 2, P.B. = 2, L = 39,
G.L. = 25, M = 2)
plaquettes = 275 000
G.R. = 3 960 000 Hb = 12,7g VMC = 103 μ 3
- N.F. : 24.07.1975 :
G.B. = 6 900 (P.N. = 48%, P.E. = 2%, P.B. = 1%, L = 38,
M = 10)
Plaquettes = 320 000
G.R. = 4 590 000 Hb = 14,5g VMC = 95 μ 3
- Traitement : Juillet : 4 solupred + 2 Imurel/jour
24.07.1975 : Solupred à 2 comprimés
par jour.

VI Fin 1975 :

- Les jambes vont mieux.
- En septembre 1975, réapparition de petites plaques rouges de 4 à 5 mm, légèrement saillantes sur l'abdomen, le cou et le haut de la cuisse droite avec léger prurit. Nouveau sérodiagnostic de Hansen -. Le Professeur Thivollet exclue franchement la lèpre.
- Va bien sinon, parfois un peu de température : 37,5-38°.
- Examen et radio pulmonaire : négatifs
- V.S. : 5 à 10%.
- Phosphatases alcalines le 19.09.1975 : en augmentation : 470 muI/ml
11.12.1975 : transaminases élevées de nouveau : SGOT = 232 muI/ml,
SGPT = 210 muI/ml avec phosphatases alcalines à 230 muI/ml.
Electrophorèse des protéines : normale.
- N.F. : 8.10.1975 :
G.B. = 5 000 (P.N. = 20, P.E. = 10, P.B. = 3, P.L. = 37,
G.L. = 22, M = 8)
G.R. = 4 170 000 Hb = 12,8g VMC = 96 μ 3
Plaquettes = 250 000
- N.F. : 10.12.1975 :
G.B. = 6 900 (P.N. = 68, L = 29, P.B. = 1, M = 2)
G.R. = 3 890 000 Hb = 13,5g VMC = 100 μ 3
plaquettes = 310 000
- Myélogramme 18.09.1975 : Grain petit, mais assez riche. Lignée neutrophile un peu déviée vers les formes jeunes. Petite participation lymphoïde par endroits avec quelques cellules souches. Quelques macrophages, plaquettes très abondantes.
- Traitement : arrêt corticothérapie fin août 1975
en octobre : Imurel : 2 comprimés 1
jour , 1 comprimé 1 jour.
en novembre : Imurel : 1 comprimé par
jour.

VII Début 1976 :

- Va bien. Un séjour de 10 jours au Canada en janvier 1976.
- Une grosse grippe en février 1976 avec toux de type bronchitique traitée par Vibramycine.
- En mars : température + diarrhée guérie par Intétrix.
- En juin 1976, ennuis gynécologiques avec métrorragies importantes depuis 3 mois.
- Examen et radio pulmonaire : négatifs.
- VS = 5 à 10%.

25.02.1976 : électrophorèse des protéines : légère augmentation des γ globulines à 22%.

SGOT = 43 muI/ml
SGPT = 40 muI/ml légèrement augmentées encore.

Phosphatases alcalines normales à 210 muI/ml

26.02.1976 : protéines totales = 68g/l
albumine = 38g/l S/G = 1,2

23.03.1976 : AC anti-rubéole + à 1/320

17.05.1976 : Bilirubine = 9 mg/l

- N.F. : 28.01.1976 :

G.B. = 6 400 (P.N. = 44%, P.E. = 1, L = 31, M = 24)
plaquettes = 287 000

G.R. = 3 930 000 Hb = 13,6g VMC = 103 μ 3

- N.F. : 25.02.1976 :

G.B. = 8 200 (P.N. = 67, L = 20, M = 13)
plaquettes = 275 000

G.R. = 4 170 000 Hb = 14,2g VMC = 101 μ 3

- N.F. : 22.06.1976 :

G.B. = 7 400 (P.N. = 47, L = 33, M = 14, P.E. = 6)
plaquettes = 250 000

G.R. = 3 810 000 Hb = 12,9g

- Traitement : en février : Imurel : 1/2 comprimé par jour.

V Nouveau séjour le 21.06.1976 :

Le 17.06.1976, ligature des trompes : indication posée devant l'échec du stérilet responsable des métrorragies importantes. Suites opératoires compliquées par la survenue d'une infection urinaire.

- Bon état général le 21.06.1976. Disparition des dysesthésies des mains et des bras. Troubles visuels mais FO normaux. Lobe gauche du foie perçu à la palpation.

27.06.1976 : Douleurs hypogastriques avec température + frissons. Examen gynécologique normal. Peut-être, infection urinaire (Albumine = 0)

- Examens paracliniques :

22.06.1976 : SGOT = 35 muI/ml
SGPT = 37 muI/ml un peu augmentées encore.

Phosphatases alcalines = 200 muI/ml

Electrophorèse : tracé normal

Bilirubine = 5 mg/l

Protéines totales = 62 g/l

Albumine = 35 g/l S/G = 1,30

Compte d'Addis : un peu perturbé (15 400 hématies/mn,
9 200 leucocytes/mn)

24.06.1976 : gamaglutamyl transpeptidase = 45 muI/ml (N = 9-37 muI/ml)
5' nucléotidase sérique = 7 muI/ml (N < 17 muI)

- BSP perturbée (mais il manque un prélèvement).

- 23.06.1976 : Scintigraphie hépatique : le lobe gauche est très hypertrophié, le lobe droit apparaît normal et hétérogène dans son ensemble.

- 22.06.1976 : prothrombine = 81%
Temps de Howell = 2'35" (T = 1'45")
Fibrinogène toujours abaissé à

2°/°°

normale

Thromboélastogramme : coagulabilité

30.06.1976 : Myélogramme : moëlle de densité correcte avec une lignée granuleuse équilibrée. Erythroblastes parfois mal hémoglobinisés. Faible lymphocytose (5-8%). Mégacaryocytes présents.

VI Juillet-décembre 1976 :

- Juillet 1976 : Hyperthermie oscillante pour laquelle le bilan bactériologique est revenu négatif. (compte de germes stérile). Devant les douleurs pelviennes, on évoquerait une "réaction inflammatoire plus ou moins septique salpyngée". Mais, obtention rapide de l'apyrexie sous Totapen + Gentalline.

- Va bien jusqu'en décembre où se plaint d'une petite fatigue avec douleurs lombosacrées : colonne un peu raide sans plus.

- Examen clinique et radiologique négatifs

- N.F. le 5.08.1976 : éosinophilie à 20% de même le 23.09.1976, diminuée à 7% en décembre 1976. Il n'y a pas de signes d'allergie, examen de selles chez elle et ses enfants négatif.

- VS = 20% le 6.07.1976

2.12.1976 : SGOT = 29 μ I/ml
SGPT = 25 μ I/ml presque normales
Phosphatases alcalines = 130 μ I/ml (normales)
Electrophorèse des protéines = normales

- N.F. : 5.08.1976 :

G.B. = 9 300 (P.N. = 42, L = 30, P.E. = 20, P.B. = 1, M = 7)
plaquettes = 360 000
G.R. = 3 750 000 Hb = 13g

N.F. : 23.09.1976 :

G.B. = 8 800 (P.N. = 40, P.E. = 20, P.B. = 4, P.L. = 16,
G.L. = 10, M = 10)
plaquettes = 360 000
G.R. = 4 200 000 Hb = 14,6g

N.F. : 2.12.1976 :

G.B. = 8 600 (P.N. = 54, P.E. = 7, P.B. = 1, P.L. = 22,
G.L. = 12, M = 4)
plaquettes = 210 000
G.R. = 3 810 000 Hb = 13,2g VMC = 104 μ 3

- Traitement : Imurel poursuivi à la dose de 1/2 comprimé par jour, arrêté le 2.12.1976.

Résumé : Mme BE... M. Louise, âgée de 33 ans, est hospitalisée en janvier 1975 pour asthénie intense, température depuis plus d'un mois, ictère, amaigrissement, paresthésies des membres supérieurs et inférieurs, hépatosplénomégalie, pancytopénie.

Antécédents : une hépatite avec ictère en 1970. Asthénie importante depuis le 6ème mois de sa deuxième grossesse, persistant après l'accouchement en juin 1974.

Examen : rate à 4 TDD, foie à 8 TDD.

Le bilan met en évidence une hypoalbuminémie à 18g/l, une atteinte hépatique nette (élévation de la bilirubine, des transaminases et phosphatases alcalines), une pancytopénie importante (G.B. = 2 300, plaquettes = 33 000, Hb = 7,6g/100ml), avec moëlle riche mais anormale : réaction macrophagique importante et phagocytose cellulaire, dépôts ferriques à l'intérieur et à l'extérieur des macrophages. Une ponction de rate est riche avec stimulation très marquée lymphoïde, et forte plasmocytose, surtout stimulation histiocytaire avec intense macrophagie. Epreuves isotopiques : hémolyse importante. Aucun diagnostic n'est fait. Le bilan est poursuivi, éliminant une hépatite active, une lithiase biliaire. La malade reste fébrile, la pancytopénie persiste avec albuminémie basse, diminution du fibrinogène sanguin.

On évoque le diagnostic d'histiocytose de Scott et Robb-Smith.

Splénectomie en février 1975.

Histologie : importants phénomènes d'érythrophagocytose. Apposition ganglionnaire : dans certaines zones, infiltration de cellules histiocytaires avec phagocytose fréquente des hématies. Ce qui confirme le diagnostic.

Evolution post-opératoire compliquée par une suppuration de la zone de drainage.

L'état hématologique s'améliore (G.B. = 9 100, G.R. = 3 500 000, plaquettes = 590 000), ainsi que l'état hépatique (diminution bilirubine et transaminases).

Traitement par Imurel + Solupred. Apparition d'une lésion cutanée au niveau de l'épaule droite : la biopsie conclue : infiltration histiocytaire.

L'amélioration de l'état général et hématologique se poursuit, l'Imurel est arrêté en décembre 1976. Les transaminases demeurent cependant un peu élevées.

B) Revue de la littérature :

Beaucoup d'auteurs s'accordent pour écrire : les malades qui ont survécu le plus longtemps, furent splénectomisés. Ce fut en particulier le cas pour un patient de ASHER qui a survécu 2 ans et un mois après la splénectomie, un malade de HIRSH & UNGAR qui eut une longue évolution clinique avant le diagnostic de la maladie après splénectomie, qui entraîna une rémission de 10 semaines (SELIGMAN, ABELE, WARNKE, GOLDMAN); un patient de GOLDMAN survécut 23 mois après la splénectomie.

- ASHER en 1946, rapporte le cas d'une femme de 35 ans, qui fut hospitalisée en octobre 1944 pour essoufflement et pâleur importants, apparus en 3 mois. Depuis 3 jours, l'état général de la patiente était lamentable avec, fièvre, douleurs au niveau des lombes, mictions douloureuses.

L'examen révéla une pâleur importante, un teint jaunâtre; la rate et le foie étaient hypertrophiés, fermes, non douloureux à la palpation. Il existait une adénopathie de la taille d'une cerise au niveau cervical gauche. La N.F., à l'entrée, montra une anémie sévère à 2 870 000 (Hb à 49%) avec leucopénie à 2 500, lymphocytose relative à 86%, taux de réticulocytes à 1%, plaquettes à 200 000/mm³.

Au myélogramme, la moëlle était très cellulaire, avec pauvreté de cellules blanches à tous leurs stades.

Durant les 9 semaines qui suivirent, la température demeura élevée, les globules blancs diminuèrent régulièrement et la rate augmenta de volume. Aucun traitement, à part quelques transfusions, n'eut d'effet. L'état général de la malade se détériora rapidement, les globules blancs atteignirent 200/mm³ en décembre 1944.

La rate devenait de plus en plus volumineuse. Si l'on ne faisait rien, la malade mourait. La splénectomie fut donc considérée comme nécessaire, en dépit d'un résultat aléatoire, des risques de l'intervention.

Une semaine avant l'intervention, les globules blancs étaient toujours à 200/mm³, l'hémoglobine à 50%, à la suite de 10 transfusions de 540 cc chacune. De nouvelles transfusions furent faites avant et durant l'intervention. Celle-ci montra une rate plus grosse encore que ne le laissait supposer l'examen physique, elle pesait 1 180 grammes.

En moins de 24 heures après splénectomie, la température se normalisa, les globules blancs augmentèrent, l'état général s'améliora, la malade prit du poids. 11 jours après, la patiente se levait. Les globules blancs atteignirent 16 500/mm³, baissèrent pour se stabiliser à un chiffre moyen de 3 000 par mm³. La malade quitta l'hôpital 3 semaines après l'intervention.

L'anatomie-pathologique de la rate mit en évidence des infarctus massifs de tout l'organe avec, entre les zones d'infarctus un excès de cellules, pour la plupart des érythrocytes, avec parmi elles de grosses cellules phagocytaires (histiocytes) contenant des globules rouges, et de grosses cellules non phagocytaires (prohistiocytes).

Durant 4 mois, la patiente alla bien mais, en mai 1945, elle fut réhospitalisée pour réapparition des symptômes avec, à l'examen : foie palpé à 7 cm, légère ascite.

La N.F. montra : un taux d'hémoglobine à 50%, des globules blancs à 1 000 avec 44% de polynucléaires neutrophiles.

Cet état persista un mois puis, une amélioration spontanée survint (N.F. : Hb = 90%, G.B. = 3 000), le foie diminua de volume, l'ascite disparut.

La malade sortit fin juillet 1945. 3 mois plus tard, une nouvelle admission eut lieu pour dysentérie guérie par Sulfamides, température, faiblesse générale, qui durèrent encore 2 mois. La patiente rentra chez elle en novembre 1945. Son médecin-traitant nous avertit de sa mort 2 mois plus tard, la malade était restée afébrile avec de "bonnes couleurs" mais, elle maigrit de plus en plus, s'affaiblit, put à peine parler. 3 jours avant sa mort, elle présenta un ictère, des douleurs abdominales puis, sombra dans le coma et mourut.

- GOLDMAN & Col. (1971) rapportent le cas d'une femme de 71 ans qui fut hospitalisée en avril 1968 pour fatigabilité, ralentissement intellectuel, engourdissement et fourmillements des doigts. L'examen montra une grande pâleur, une hypertrophie de la rate et du foie. La formule sanguine révéla : Hb = 7g/100 ml

G.B. = 3 500/mm³

plaquettes = 50 000

La moëlle osseuse était très hyperplasique, avec activité érythrocytaire intense, présence de quelques cellules mégalo-blastiques.

La scintigraphie mit en évidence un foie légèrement augmenté de volume, une rate massivement hypertrophiée.

La pancytopénie fut mise sur le compte de l'hypersplénisme et, une splénectomie réalisée début mai 1968. La rate pesait 1 286 grammes. L'histiologie révéla une intense prolifération de cellules réticulo-endothéliales, certaines d'entre elles étant atypiques avec des signes d'érythrophagocytose.

L'évolution post-opératoire fut compliquée par quelques épisodes de fièvre inexpliquée. A la sortie, l'hémoglobine était à 12,7g/100ml, les globules blancs et les plaquettes normaux.

La patiente alla bien jusqu'en mars 1969 quand, de nouveau elle présenta des signes d'anémie... (les taux d'hémoglobine s'élevaient de 8,5 à 10g pour 100ml).

Un traitement par prednisone et acide folique fut prescrit.

Une nouvelle hospitalisation survint en septembre 1969 pour asthénie, mauvais état général, faiblesse musculaire. A l'examen : faciès cushinoïde, ecchymoses cutanées disséminées, foie à 8 cm.; N.F. : Hb = 9,2 g/100ml, G.B. = 10 000/mm³, polynucléaires neutrophiles = 82%, plaquettes = 11 000, réticulocytes = 16,6%; fer sérique = 140µg/100ml avec 87% de saturation. La moëlle était toujours très cellulaires avec mégacaryocytes abondants, hyperplasie érythrocytaire marquée avec 24% de cellules mégalo-blastiques, beaucoup d'histiocytes géants contenant dans leur cytoplasme des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes.

Les 8 semaines qui suivirent furent marquées par des épisodes de douleurs dorsales soudaines avec température, élévation du taux de bilirubine et des phosphatases alcalines sériques. A la N.F., les globules blancs variaient de 7 000 à 10 000, les plaquettes de 10 000 à 30 000.

Essai de traitement par pyridoxine, azathioprine, cyclophosphamide, avec transfusions : l'évolution ne fut en rien changée.

La malade rentra chez elle le 20 novembre 1969 avec de la prednisone (30 mg par jour).

Durant les 4 mois qui suivirent, elle alla à peu près bien.

En mars 1970, elle présenta des oedèmes, les globules blancs étaient à 8 000, les plaquettes à 105 000. Elle mourut 3 jours plus tard, c'est à dire 23 mois après la splénectomie.

Nécropsie : la mort fut imputée à un infarctus du myocarde.

GOLDMAN note que 5 malades qui subirent une splénectomie pour histiocytose de SCOTT & ROBB-SMITH ont été décrits jusque là dans la littérature :

. ASHER (voir ci-dessus)

. le 8e cas de la série de MARSHALL

(1956) mais, la date de l'intervention n'est pas donnée; il est bon de remarquer que la durée de la maladie fut de un an dans ce cas, c'est à dire beaucoup plus que dans aucun des autres cas de cette série.

. le malade décrit par GREENBERG & Al.,

survécut 4 mois seulement après l'intervention.

. HIRSH & Al. (voir ci-dessus)

. WILLCOX (1952) rapporta le cas d'un

patient qui subit une splénectomie en 1950 mais, mourut 3 jours plus tard d'une anémie importante, la mort devant être, semble-t'il considérée comme une complication de la chirurgie.

- SULLIVAN, UNGAR & Col. (1975) rapportent 5 cas de réticulose histiocytaire médullaire, dont 4 de splénectomie.

. cas 1 : un homme de 23 ans fut

hospitalisé en mai 1971 pour, depuis 10 jours : malaise, fièvre, toux productive, sueurs nocturnes. A l'examen : il existait des adénopathies axillaires et nuchales, une hépatosplénomégalie.

N.F. : Hb = 11,7g

G.B. = 1 000 avec neutropénie

plaquettes = 65 000

réticulocytes = 3%

Biologie : albumine sérique d'un taux inférieur à 30g/litre, phosphatases alcalines élevées à 200 UI/litre, des transaminases élevées (SGOT à 60 UI par litre).

Un traitement par tétracycline ne fit pas baisser la température.

Au myélogramme, il existait des histiocytes anormaux avec érythrophagocytose; une biopsie ganglionnaire montra une prolifération généralisée d'histiocytes, certains contenant des globules rouges.

On posa le diagnostic d'histiocytose de SCOTT & ROBB-SMITH.

La température baissa après une semaine, les plaquettes se normalisèrent, le taux d'hémoglobine se maintint de 11,7g à 13,6g/100ml; la réticulocytose, la neutropénie persistaient.

Le malade fut réhospitalisé en juillet 1971 pour toux et hémoptysie, asthénie, anorexie, fièvre.

Une biopsie de foie montra des cellules mononucléées sans érythrophagocytose.

Une neutropénie progressive avec thrombopénie apparurent en 10 jours. La splénectomie fut réalisée le 20 juillet 1971; la rate pesait 140 grammes. L'histiologie révéla une érythrophagocytose intense.

10 jours après l'intervention, un protocole MOPP (DE VITA, SERPICK...)

fut mis en route. Le patient mourut en août 1971 d'une hémorragie gastro-intestinale massive (17 jours après la splénectomie).

. cas 2 : un homme de 30 ans mourut

7 jours après l'hospitalisation; son histoire remontait à 3 semaines (pas de splénectomie).

. cas 3 : un homme de 27 ans fut hospitalisé en mars 1973 pour, depuis 4 semaines : asthénie, syndrome dépressif, baisse de l'état général.

Il avait mal à la gorge, se plaignait de douleurs thoraciques gauches augmentées par la respiration, la toux, avec sueurs nocturnes.

Le jour précédant son hospitalisation, il présenta une crise dyspnéique avec hémoptysie.

A l'examen : pâleur intense, température, hypertrophie hépatique et splénique, adénopathies généralisées.

N.F. : Hb = 10,1g, G.B. = 2 500 avec neutropénie, plaquettes = 5 500, réticulocytes = 2%.

Myélogramme : érythropoïèse et granulopoïèse actives avec augmentation des mégacaryocytes; les histiocytes existaient en grand nombre avec des formes immatures, des histiocytes vacuolés, beaucoup d'histiocytes contenant des globules rouges et des globules blancs phagocytés.

Biologie : albumine sérique abaissée à 30g/litre

phosphatases alcalines augmentées à 900 UI/litre.

5 jours après l'hospitalisation, une splénectomie fut réalisée. La rate pesait 2 000 grammes. L'histiologie révéla plusieurs zones d'infarctus. Après l'intervention, la température diminua, les polynucléaires neutrophiles et les plaquettes s'élevèrent. La moëlle osseuse montra les mêmes signes.

Un traitement avec MOPP fut commencé 10 jours plus tard et poursuivi toutes les 4 semaines. Le malade prit du poids. Le taux de protéines sériques et de sérumalbumine augmenta, les chiffres d'hémoglobine, de globules blancs, de plaquettes se normalisèrent.

Mais, une rechute survint : sueurs nocturnes, amaigrissement... Le traitement fut changé et remplacé par de la vincristine, cytosine arabinoside, daunorubicine.

Le patient fut réhospitalisé le 30 novembre pour fièvre, épistaxis... signes pulmonaires, foie très hypertrophié à l'examen, présence de cellules mononucléées atypiques dans le sang périphérique.

Il mourut 72 heures plus tard, c'est à dire 8 mois après la splénectomie.

. cas 4 : une femme de 30 ans fut hospitalisée en octobre 1973 pour asthénie depuis 2 mois avec, depuis 2 semaines malaise, fièvre, anorexie, sueurs nocturnes, infection du tractus respiratoire traitée par ampicilline. La patiente était à la 20^e semaine de grossesse.

Une semaine avant son admission, elle se plaignait d'une douleur de l'hypochondre gauche, avec hématomes faciles et épistaxis.

A l'examen : hypertrophie hépatique et splénique, fond utérin palpé à l'ombilic et mouvements foetaux perçus; multiples hématomes cutanés, pétéchies du palais; adénopathies axillaires, inguinales et nuchales; teint ictérique.

N.F. : Hb = 6,5g, G.B. = 1 800, plaquettes = 4 000, réticulocytes = 3%

Biologie : sérumalbumine sérique abaissée à 26g/litre, taux de bilirubine élevé, phosphatases alcalines légèrement augmentées.

Un premier myélogramme ne montra que quelques cellules seulement, un second montra une hyperplasie érythrocytaire, un troisième une augmentation du nombre des histiocytes, certains avec signes d'érythrophagocytose et d'érythroblastophagocytose.

On porta le diagnostic de réticulose histiocytaire médullaire.

Essai de traitement par prednisolone puis, splénectomie 6 jours après l'admission avec transfusions de sang frais, plasma et plaquettes. La rate pesait 1 400 grammes. L'histiologie montra des histiocytes en phagocytose dans la médullaire de la rate, avec érythrophagocytose. La fièvre persista, une éruption apparut sur le tronc et les bras. Progressivement, les chiffres de plaquettes et de polynucléaires neutrophiles s'élevèrent mais, la patiente présenta alors une pneumonie du lobe inférieur droit que l'on traita par gentamycine et céphalotine. L'infection guérit.

Le taux de sérumalbumine s'éleva peu à peu.

11 jours après l'intervention, un traitement par MOPP fut entrepris, et, en une semaine la température baissa.

La patiente fut réhospitalisée un mois plus tard pour syndrome dépressif, asthénie intense, douleur rétrosternale. La gastroscopie mit en évidence une oesophagite sévère. Le traitement par MOPP fut repris mais, une semaine plus tard, la malade ne pouvait plus avaler, était moribonde et fébrile. On entreprit une réanimation avec alimentation parentale durant 46 jours avec, à 2 reprise traitement par des moutardes azotées et VCR.

La patiente accoucha en février 1974, elle avait pris 5 kgs depuis le début du traitement. L'enfant allait bien.

Un transit baryté révéla une obstruction de l'oesophage dont une biopsie montra la nature bénigne.

Au myélogramme : présence de nombreuses cellules mononucléées sans signe d'érythrophagocytose.

Une biopsie des lésions cutanées révéla de nombreux histiocytes dans le derme. Dans le sang périphérique, existaient de nombreuses cellules anormales.

La malade refusa tout nouveau traitement et retourna chez elle où, son médecin la traita ultérieurement par cyclophosphamide et prednisolone. Elle est toujours en vie en novembre 1974, c'est à dire 13 mois après la splénectomie.

. cas 5 : un homme de 63 ans fut hospitalisé en mars 1974 pour malaise, fièvre, amaigrissement, émission d'urines foncées, depuis 3 semaines.

A l'examen : ictère, foie et rate hypertrophiés.

N.F. : Hb = 11,7g, G.B. = 1 500 avec neutropénie, plaquettes = 104 000

Biologie : baisse de la sérumalbumine à 27g/litre, bilirubine élevée, SGOT élevées à 80 UI/litre.

La température persista, une ascite apparut, ainsi que de gros signes pulmonaires bilatéraux.

Myélogramme : présence d'histiocytes phagocytant les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes.

L'hémoglobine baissa à 10,1g, les globules blancs à 800, les plaquettes à 68 000, les réticulocytes à un taux inférieur à 1%. La fièvre persista. Fin mars 1974, une laparotomie fut réalisée, la rate se montra très hypertrophiée et se rompit durant son ablation. L'histiologie révéla la présence de grosses cellules éosinophiles contenant des restes de globules rouges.

Après l'intervention, les globules blancs augmentèrent à 5 000 avec 4 800 polynucléaires neutrophiles, les plaquettes atteignirent 150 000, les réticulocytes 3%. La sérumalbumine demeurait basse. La température persistait.

9 jours après splénectomie, on commença un traitement par moutardes azotées + vinblastine + prednisolone.

Au 10^e jour post-opératoire, une aggravation survint obligeant à une réanimation. Le patient mourut 12 jours après l'intervention.

En somme, le traitement par splénectomie et protocole MOPP résulta en une amélioration transitoire des chiffres des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles, avec résolution de l'anémie, prolongation apparente de la survie chez 2 sujets sur 4. La splénectomie améliora la pancytopenie dans tous les cas.

Le diagnostic de la maladie étant posé tôt, conduit les auteurs (SULLIVAN, UNGAR & Col.) à considérer que la splénectomie doit être la première thérapeutique à utiliser. Le pronostic semble meilleur si le patient peut survivre durant la période post-opératoire.

- WARNKE : un de ses patients qui subit une splénectomie, en vue du diagnostic au cours d'une laparotomie pour fièvre d'origine inconnue, mourut à 20 mois. Il fut traité en outre par cyclophosphamide, vincristine et prednisone. Un second patient ne présenta aucune réponse clinique à la splénectomie.

- MACKEN & Col. rapportent le cas d'une femme de 60 ans qui présentait une pancytopenie, une hépatosplénomégalie, de la fièvre, un ictère; le décès fut rapide en dépit du traitement corticoïde et de la splénectomie. Le diagnostic d'histiocytose de SCOTT & ROBB-SMITH fut confirmé à l'autopsie.

C) Anatomie-pathologique de la rate :

Nous en avons déjà parlé mais, nous voudrions souligner que la rate atteint des tailles considérables dans l'histiocytose de SCOTT & ROBB-SMITH (ASHER par exemple).

Le poids moyen des rates enlevées au cours des nécropsies dans 40 relations de cas est de 1 080 grammes, un certain nombre d'entre elles dépassent 2 kgs (MARSHALL 1956, GREENBERG cités par GOLDMAN).

L'examen microscopique montre, en général, une importante hypertrophie des cordons avec prolifération histiocytaire et érythrophagocytose.

D) Les autres thérapeutiques :

La plupart des traitements utilisés, comprenant antibiotiques, agents cytotoxiques, radiothérapie, corticoïdes, ont donné peu de résultats (GOLDMAN, SELIGMAN, DAO & Col.).

La chimiothérapie cytotoxique n'apparaît pas avoir d'influence sur la survie, bien qu'associée à une perte progressive de l'activité phagocytaire (SULLIVAN & Col.). Ces auteurs observent, en effet, que dans la réticulose histiocytaire médullaire, il existe premièrement une remarquable activité phagocytaire et, secondairement une perte progressive de cette activité durant l'évolution de la maladie mais, ajoutent-ils, ceci demande confirmation.

WARNKE (1975), sur 29 cas : le mode de traitement est connu chez 18 sujets, la plupart des autres moururent avant qu'une quelconque thérapeutique puisse être entreprise ou, furent perdus de vue. La plupart des malades ont été traités par de multiples médicaments chimiothérapiques et, 3 sont toujours en vie avec au moins 6 mois d'observation. La survie la plus longue a été constatée chez un patient où le diagnostic initial avait été sarcome "réticulaire" sur une biopsie ganglionnaire, diagnostic que nous avons corrigé ensuite. Ce malade fut traité par radiothérapie et cyclophosphamide et mourut d'une leucémie aiguë 8 ans plus tard, sans signe de réticulose histiocytaire médullaire à l'autopsie; la leucémie fut considérée comme étant une complication du traitement. Un autre malade ayant survécu longtemps, fut traité par plusieurs médicaments chimiothérapiques, rechuta à 5 ans et mourut de réticulose histiocytaire médullaire 9 mois plus tard. Un patient ne fut pas traité 16 mois après un diagnostic erroné, des biopsies répétées nous firent poser le diagnostic de réticulose histiocytaire médullaire et, le patient mourut un an après institution du traitement.

Ces résultats de WARNKE montrent que de longues rémissions se voient bien, bien que 9 malades moururent moins d'un an après le diagnostic.

KINGDOM & Al. ont rapporté de courtes rémissions chez 2 patients, avec l'utilisation de cyclophosphamide et de prednisone.

BYRNE & RAPPAPORT décrivirent le cas d'un garçon de 4 ans qui allait bien, sans aucun signe de la maladie, 4 ans après un traitement énergique par cyclophosphamide.

Le résultat du traitement :

traitement	: réponse initiale	: réponse plus	: observation	: cause de la
	:	: tardive	:	: mort
CVP	: bonne	: rechute	: mort à 4	: lésions foie:
	:	:	: mois	: et R.H.M. :
CV Ara P	: bonne	:	: va bien à 6	:
	:	:	: mois	:
TNR	: bonne	: C pour rechute	: mort à 8 ans	: leucémie ai-
	:	: te	:	: guë :
P	: pauvre	:	: mort à 4	: R.H.M. :
	:	:	: mois	:
CVP	: bonne	: CVP pour rechute	: bien à 6	:
	:	:	: mois	:
TNR	: bonne	: CP pour rechute	: mort à 14	: pas d'autop-
	:	:	: mois	: sie :
D	: bonne	: rechute	: mort à 6	: R.H.M. :
	:	:	: mois	:
P	: pauvre	:	: mort à 6 se-	: R.H.M. :
	:	:	: maines	:
TNR	: pauvre	: CVMB	: mort à 4	: lésions du :
	:	:	: mois	: foie + R.H.M:
MOProP	: excellente	:	: bien à 14	:
	:	:	: mois	:
D	: bonne	: rechute à 5	: mort à 5 ans	: R.H.M. :
	:	: ans	: et 9 mois	:
VP	: bonne	: rechute im-	: mort à 2	: R.H.M. :
	:	: médiate	: mois	:
CVP	: excellente	:	: mort à 20	: infection :
	:	:	: mois	:
rien à 16	:	: CVP pour rechute	: mort à 28	: pas d'autop-
mois	:	:	: mois	: sie :
VP	: bonne	: rechute	: mort à 7	: hémorragie :
	:	:	: mois	: + R.H.M. :
CP	: pauvre	:	: mort à 15	: hémorragie :
	:	:	: semaines	: + R.H.M. :
MR	: bonne	: ChCP pour rechute	: mort à 14	: pas d'autop-
	:	:	: mois	: sie :
CVP	: bonne	: rechute	: mort à 1	: R.H.M. :
	:	:	: mois	:

C = cyclophosphamise

V = vincristine

P = prednisone

Pro = procarbazine

M = méthotrexate

B = bléomycine

Ch = chlorambucil

Ara = cytosine arabinoside

TNR = "total nodal radiotherapy"

MR = radiothérapie en "manteau"

D = multiples médicaments chimiothérapeutiques inconnus

R.H.M. = réticulose histiocytaire médullaire

E) Pathogénie, intérêt de la splénectomie :

La cause de la réticulose histiocytaire médullaire est inconnue (ABELE & Col., WARNKE, GOLDMAN).

GOLDMAN (1971) : certains auteurs (MARSHALL, RAPPAPORT 1966) ont fait de cette maladie une néoplasie atteignant les histiocytes mais, une formation tumorale n'est pas une lésion classique, de plus SCOTT & ROBB-SMITH l'ont considérée comme une maladie "sui generis". Il n'y a aucun argument en faveur de l'utilité du fonctionnement de la rate dans la réticulose histiocytaire médullaire et, son ablation assez tôt au cours de l'évolution de la maladie chez notre patient, a contribué à sa longue survie. Il semble que la splénectomie pourrait au moins avoir un intérêt diagnostique durant la vie, quand la rate est hypertrophiée.

Les études de la cinétique du fer, ont suggéré que l'érythrophagocytose histiocytaire est la cause de l'anémie et, la présence de grandes quantités de fer à l'intérieur des histiocytes en phagocytose dans la moëlle, est en faveur de cette hypothèse (LYNCH & ALFREY 1965, NATELSON & Al. 1968).

GOLDMAN : le cas relaté par nous, montre que le pronostic de la réticulose histiocytaire médullaire n'est pas aussi sombre que le voudraient les précédentes publications.

SELIGMAN & Al. (1972) : si la phagocytose anormale des éléments cellulaires du sang est le mécanisme principal, responsable de la pancytopenie, le fait d'enlever une grande quantité de tissu contenant des histiocytes "phagocytaires", pourrait avoir une certaine valeur. Il semble vraisemblable que la splénectomie pourrait avoir une valeur thérapeutique; de plus, ce procédé chirurgical serait d'un intérêt considérable chez des malades présentant des manifestations hémorragiques marquées.

ABELE & Col. (1972) : 2 cas rapportés par BOAKE & Al. sont intéressants car, la maladie atteint un père et son fils, dans une période de quelques mois mais, il s'agit du seul cas familial de réticulose histiocytaire médullaire décrit dans la littérature.

WARNKE & Col. : la nature exacte de la prolifération cellulaire dans la réticulose histiocytaire médullaire reste à élucider.

DAO & Col. (1975) : cette prolifération cellulaire diffuse avec histiocytose hémophagocytaire explique l'intumescence des organes lymphoïdes et les signes hématologiques. Les hématies sont, en effet, phagocytées par les histiocytes d'où, l'anémie avec raccourcissement de la durée de vie (prouvée par l'étude des hématies marquées au Chrome 51). Le fer présent dans les histiocytes provient de leur destruction, comme l'ont prouvé les études autoradiographiques. L'étude au fer marqué révèle une érythropoïèse active, mais insuffisante pour pallier à la phagocytose des hématies; granulopénie et thrombopénie sont également le résultat de l'hémophagocytose. La destruction des cellules sanguines dans la rate réalise ainsi un bel exemple d'hypersplénisme secondaire, par augmentation des macrophages de la rate.

Ainsi définie, l'histiocytose de SCOTT & ROBB-SMITH se distingue aisément des histiocytoses malignes (absence de destruction tissulaire) et de toutes les autres hémopathies malignes.

Cette affection reste d'interprétation difficile. Elle ne possède aucun des caractères morphologiques habituels des hémopathies malignes, mais elle est d'évolution mortelle.

La ressemblance des lésions gangliospléniques, hépatiques et médullaires osseuses, avec ce qui se voit dans certains rejets de greffe ou dans certaines anémies hémolytiques autoimmunes, fait se poser la question d'une origine immunitaire avec exacerbation de l'hémophagocytose (DAO & Col.).

IV CONCLUSION

La pathogénie de la réticulose histiocytaire médullaire, ou histiocytose de SCOTT & ROBB-SMITH, terme qui nous semble plus exact pour désigner cette affection, demeure encore une inconnue. Sur le plan anatomique, elle correspond à une prolifération cellulaire systématisée, au niveau de tous les tissus lymphoréticulaires avec sidérose intense, atteignant le tissu péri-portal hépatique, la médullaire des ganglions, les cordons spléniques, la moëlle osseuse et le derme. Les cellules en cause sont des histiocytes, les uns contenant un gros noyau contourné, anormal avec parfois un nucléole volumineux, sans érythrophagocytose, ils correspondent aux pro-histiocytes de SCOTT & ROBB-SMITH, les autres sont activement engagés dans la phagocytose des érythrocytes et des autres éléments sanguins, leur noyau est petit, sans nucléole visible. Il semblerait cependant que cette prolifération n'entraîne pas de destruction tissulaire. D'après DAO & Col., aucune mitose normale ou anormale n'est rencontrée et il n'y a aucune extension extracapsulaire pourtant, si nous nous fions à certains écrits américains (WARNKE, ABELE, etc...), quelques divergences sur lesquelles nous avons insistées, apparaissent. Ces mêmes auteurs poursuivent en ces termes : "la nature exacte de la prolifération cellulaire dans la réticulose histiocytaire médullaire reste à élucider".

Tout le monde s'accorde pour écrire que l'évolution de la maladie est rapide, le pronostic fâcheux et, jusqu'en 1975 la splénectomie seule a apporté une prolongation de la survie : nous reciterons les cas de ASHER, HIRSH & UNGAR, GOLDMAN & Col. . SULLIVAN & Col., la survie obtenue fut plus ou moins longue mais, confortable avec sur le plan hématologique une rémission de la pancytopenie.

WARNKE & Col. publiant 29 cas et revoyant quelques cas de la littérature, ont constaté plusieurs rémissions chez des malades non splénectomisés, traités par radiothérapie et/ou divers protocoles de chimiothérapie.

Un des 2 patients splénectomisés, survécut 20 mois et, en outre fut traité par cyclophosphamide, vincristine et prednisone.

Nous rapportons personnellement 2 cas d'histiocytose de SCOTT & ROBB-SMITH :

- Le diagnostic dans le premier cas a été évoqué seulement, il apparaît beaucoup plus certain dans le second cas. Les 2 malades en question (2 femmes de 22 et 33 ans respectivement) ont été splénectomisées et, toutes 2 ont présenté une amélioration nette, aussi bien de l'état général que de l'état hématologique, maintenue un an et demie pour l'une, un an et 10 mois pour l'autre.

- La première patiente, quand revue la dernière fois, allait tout à fait bien, seule persistait inchangée une xanthomatose diffuse cutanée apparue tout au début de sa maladie, elle suivait toujours un traitement à base d'Imurel (1 comprimé un jour sur 2).

- La seconde, revue en décembre 1976 puis en avril 1977 pour la dernière fois, était en parfait état, avec un examen hématologique excellent, normalisation des signes biologiques y compris les transaminases longtemps un peu élevées et, même un myélogramme pratiquement normal, ceci après 3 mois d'arrêt de tout traitement (Imurel).

CHAPITRE VI

LA SPLENECTOMIE DANS LES HEPATITES CHRONIQUES ACTIVES

I EXPOSE DE NOTRE OBSERVATION

Madame JOU... Yvonne, née en mars 1921 (E bis 925/1976) :

A) Avant splénectomie :

1 - Premier séjour le 15.12.76 : Mme JOU..., est hospitalisée dans le service pour complément de bilan et ponction de rate.

+ Antécédents :

Un fils de 32 ans en bonne santé

Séquelles d'otite chronique au niveau de l'oreille droite
(perforation de tympan)

Hépatite à l'âge de 21 ans

Un zona à 40 ans

A 17 ans (juillet 1938) : une fracture de l'humérus droit

A 24 ans (juin 1945) : nouvelle fracture de l'humérus droit.

+ Histoire clinique :

L'histoire de la malade remonte à il y a 2 ans, quand, au cours d'une visite médicale pour mise à la retraite anticipée, on découvre une V.S. élevée avec neutropénie à la formule sanguine.

Un bilan effectué par le Dr Bassy en mai 1974, met en évidence :

. du point de vue clinique : un gros foie à bord antérieur tranchant et sensible

. du point de vue biologique et hématologique : Une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse de protéines, sans dysprotéinémie.

Des phosphatases alcalines élevées (715 unités), des 5 nucléotidases élevées (136 unités), des transaminases élevées (SGPT à 90 mU/ml).

Myélogramme : densité cellulaire correcte; nette érythroblastose entre 35 et 40% sans modification qualitative. Légère plasmocytose. Pas d'autre anomalie.

Scintigraphie hépatique : petite sous-imprégnation du lobe gauche sans lacune.

La malade est surveillée régulièrement et, le bilan biologique d'octobre 1974 montre : une V.S. à 102/110 mm, des phosphatases alcalines toujours élevées à 715 UI, des 5 nucléotidases à 136 UI, une hypergammaglobulinémie sans fraction anormale. A l'immunoélectrophorèse des protéines sanguines, il existe une augmentation importante des Ig G et Ig M évoquant une affection auto-immune, des $\beta 2$ A et $\beta 2$ M globulines normales; un complément normal. A la formule sanguine : G.R. = 4 620 000 avec Hb = 14,1g, G.B. = 4 900 avec P.N. = 46%, P.E. = 4%, L = 41%, M = 9%.

Le 2.12.75, les examens biologiques mettent en évidence : une V.S. à 97/129 mm, des gammaglobulines à 46%, un taux de cholestérol à 2,96g/litre. A la N.F. : G.R. = 4 320 000 avec un taux d'hémoglobine abaissé à 8,6g/100ml, des G.B. à 4 900 avec 46% de polynucléaires et 54% de lymphomonocytes, les plaquettes sont à 120 000.

La malade reconsulte son médecin en octobre 1976 pour asthénie et, les examens biologiques révèlent alors : une V.S. toujours très élevée à 133/139 mm, des gammaglobulines à 50%, un taux de cholestérol à 3,47g par litre, à la N.F. : G.R. en baisse à 3 550 000 avec Hb = 7,5g, G.B. = 3 300 avec 48% de polynucléaires et 52% de lymphomonocytes, des plaquettes à 135 000.

Son médecin adresse donc Mme JOU... à la consultation du Pr Revol le 8 novembre 1976 et, celui-ci décide de l'hospitaliser pour complément de bilan.

+ Examen clinique :

Foie à 2 TDD , non douloureux

Existence d'une circulation collatérale abdominale

Rate palpée, sans plus

Pâleur cutanée importante.

+ Examens paracliniques :

- biologiques :

16.12.76 : protéines totales = 81g/l

albumine = 26g/l

globulines = 55g/l

S/G = 0,47

bilirubine = 13 mg/l (N inférieur à 10 mg) dont

13 mg de bilirubine libre

SGOT = 112 mUI/ml (N inférieur à 23)

SGPT = 54 mUI/ml (N inférieur à 23)

phosphatases alcalines = 620 mUI/ml (N inférieur

à 300)

électrophorèse des protéines : très forte augmentation des gammaglobulines à 51%, avec albumine à 32%

anticorps antinucléaires positifs à un taux de

1/4 096e, d'aspect réticulé.

- hématologiques :

N.F. du 8.11.76 :

G.R. = 3 970 000 Hb = 7,4g V.M.C. = 70 μ 3

G.B. = 4 800 P.N. = 52%, P.B. = 3%, L = 29%, M = 16%

plaquettes = 93 000

N.F. du 16.12.76 :

G.R. = 4 050 000 Hb = 7,4g V.M.C. = 64 μ 3

G.B. = 3 600 P.N. = 57%, P.E. = 2%, P.B. = 2%, L = 30%, M = 9%

plaquettes = 76 000

réticulocytes = 2%

Fer sérique du 18.12.76 = 25 γ /ml

Myélogramme du 22.11.76 : moëlle extrêmement riche, comportant une nette plasmocytose (environ 7%) sans aucun caractère dystrophique. Par ailleurs, érythroblastose importante à tendance macroblastique.

Etude du fer médullaire : pratiquement pas de fer extra, ni intra-médullaire.

Ponction de rate 17.12.76 : ponction riche, assez monomorphe, en hyperplasie lymphocytaire de type nettement sécrétant avec petite plasmocytose.

Tableau en faveur d'un syndrome lympho-prolifératif immunosécrétant.

- autres :

Laparoscopie du 20.12.76 : foie typiquement cirrhotique, plutôt petit, non spécifique, très clair, très dur, à surface irrégulièrement cloutée (nodules assez volumineux). Hypertension portale modérée mais, certaine.

Biopsie du lobe gauche du foie : aspect histiologique d'hépatite chronique parvenue au stade de cirrhose.

2 - Pr Revol le 20.12.76 : cette malade de 55 ans pose le problème difficile d'une hypergammaglobulinémie majeure, non monoclonale, découverte en 1974, à l'occasion d'un bilan de santé. La notion d'une double intervention pour fracture récidivante de l'humérus droit, devrait faire évoquer un plasmocytome, d'autant qu'en 1974 il existait une légère plasmocytose. Actuellement, il existe une hépatosplénomégalie avec signes d'atteinte cellulaire hépatique (phosphatases alcalines et transaminases élevées, B.S.P. effondrée).

La cirrhose est confirmée par la laparoscopie et la notion d'une hépatite autour de 1943, fait évoquer évidemment une cirrhose post-hépatitique.

On est cependant surpris par l'aspect du spléno-gramme lympho-prolifératif hypersécrétant, qui n'est pas du tout ce que l'on voit dans les splénomégalies avec hypertension portale au cours d'une cirrhose et, qui évoque nettement une processus évolutif splénique. Le Dr Peaud suggère le diagnostic d'hépatite chronique active d'évolution cirrhogène. Un point curieux est l'hypochromie et la microcytose majeures actuelles, qui n'existaient pas en 1974 : hémorragies? hyposidérémie inflammatoire?

3 - Autres résultats d'examen :

27.12.76 Immunoélectrophorèse : augmentation de l'ensemble des immunoglobulines et, notamment des γ G et γ M.

Bilan de coagulation :

fibrinogène à 1,8g%

prothrombine = 82%

thrombélastogramme : légère hypocoagulabilité.

28.12.76 : antigène Australia négatif

22.12.76 : Latex + à 1/320e
Waller-Rose + à 1/8

28.12.76 : anticorps anti-muscles lisses + à 1/50
anticorps anti-mitochondries + à un taux supérieur à 1/100

N.F. du 28.12.76 : G.R. = 4 080 000 Hb = 8g V.M.C. = 64 μ 3
G.B. = 4 700, P.N. = 75%, P.E. = 1%, L = 20%, M = 4%
plaquettes = 124 000

28.12.76. : artériographie des troncs coeliaque et mésentérique : il existe une hypertension portale avec gêne au retour veineux porte et, inversion partielle du courant circulatoire.

4 - Pr Revol 30.12.76 : l'indication de splénectomie paraît s'imposer pour une triple raison :

- hypersplénisme avec thrombopénie
- rôle immunitaire fondamentale de la rate, vérifié par la ponction
- existence d'une hypertension portale qui peut conduire à compléter la splénectomie par une dérivation spléno-rénale.

5 - Examens du 31.12.76 au 5.1.77 :

Radiographie d'estomac : énormes varices oesophagiennes jusqu'à l'union 1/3 supérieur - 1/3 moyen. Présence également de varices dans la région cardio-tubérositaire interne.

Weber : recherche positive de sang dans les selles.

Gastroskopie le 4.1.77 : très volumineuses varices oesophagiennes (à plusieurs endroits sur les varices, qui sont très turgescentes, il existe de petits caillots d'hémostase).

N.F. du 3.1.77 : G.R. = 3 460 000 Hb = 6,7g
G.B. = 3 300, P.N. = 56%, P.E. = 4%
L = 23%, M = 14%
plaquettes = 84 000

5.1.77 : recherche d'immuns complexes circulants par précipitation de 125I Ciq : pourcentage de précipitation = 74,2% (N = 4%).
Facteur rhumatoïde positif à 1/64.
Donc : présence d'immuns complexes et de facteur rhumatoïde.

En conclusion : l'importance des varices oesophagiennes en endoscopie, l'hypochromie avec microcytose hyposidérémique et Perls négatif, sont des éléments plus qu'en faveur d'hémorragies occultes qui, de toute façon sont des arguments en faveur d'une dérivation associée à la splénectomie.

B) Splénectomie le 24.1.77 : splénectomie + anastomose spléno-rénale :

L'artériographie a confirmé l'hypertension portale avec une volumineuse veine coronaire qui est retrouvée par la splénoportographie pratiquée le matin de l'intervention.

Incision médiane sus-ombilicale.

Foie cirrhotique nodulaire (biopsie), atrophique.

Rate modérément augmentée de volume, non adhérente.

Splénectomie après ligature de l'artère splénique. Prise des pressions : 25 cm d'eau. Poids de la rate = 700 grammes.

On fait sans difficulté particulière une anastomose spléno-rénale termino-latérale. Bon fonctionnement au déclampage. Mise en place d'un drain.

C) Anatomie-pathologique :

- Histologie de la rate : aspect très congestif de la pulpe rouge qui renferme d'assez nombreuses travées fibreuses. Les corpuscules de Malpighi apparaissent normaux.

En conclusion : rate fibro-congestive.

- Histologie du foie : fibrose très importante, très inflammatoire et très mutilante, d'architecture nodulaire. Les cellules inflammatoires sont essentiellement lympho-plasmocytaires.

En conclusion : aspect histiologique d'hépatite chronique active, parvenue au stade de cirrhose.

D) Après splénectomie :

1 - Le 7.2.77 : retour dans le service pour bilan post-opératoire : l'aspect de la rate fibro-congestive en histiologie est en discordance avec l'aspect stimulé très sécrétant de la ponction de rate.

Sur le plan du résultat immédiat de l'anastomose spléno-rénale, on note avec satisfaction la disparition complète des volumineuses varices eosophagiennes.

Du point de vue biologique : N.F. du 8.2.77 :

G.R. = 4 400 000 Hb = 11,1g V.M.C. = 80 μ 3

G.B. = 3 400 P.N. = 34%, P.E. = 4%, P.B. = 2%, L = 40%

M = 20%

plaquettes = 305 000

8.2.77 : anticorps antinucléaires positifs à un taux supérieur à 1/4 096e, d'aspect réticulé.

2 - Pr Revol le 10.2.77 : en ce qui concerne un traitement de l'hépatite et des troubles immunitaires, on est tout à fait d'accord avec le Dr Treppo pour évaluer sans traitement l'effet de la seule splénectomie (surveillance des anticorps...). De toute façon, sur le plan hématologique, le résultat est excellent. On note que le frottis de rate retrouve l'aspect stimulé, non visible sur coupe. En effet, l'apposition de rate du 1.2.77 montre : "apposition assez riche; hyperplasie lymphoïde monomorphe dans l'ensemble avec petite participation plasmocytaire et plus net contingent macrophagique".

La malade se sent bien.

3 - 11.2.77 : les transaminases sont toujours élevées (SGOT = 108 mUI/ml, SGPT = 55 mUI/ml), ainsi que les phosphatases alcalines à 625 mUI/ml, il existe donc toujours une certaine évolutivité hépatique.

Autres examens biologiques : cholestérol = 1,80g/l (normalisation)
protéines totales = 74g/l
avec albumine = 27g/l
globulines = 47g/l
S/G = 0,57 (rapport toujours nettement inversé)
bilirubine = 9mg/l
Latex + au 1/2 560e
Waler-Rose + au 1/4

4 - Le 22.3.77 : la patiente est revue en consultation, elle se sent bien.

Du point de vue hématologique : G.R. = 4 350 000 Hb = 11,9g
G.B. = 5 700 P.N. = 23%, P.E. = 11%,
L = 43%, M = 15%
+ 2 myélocytes, 1 lymphocyte
stimulé, 2 métamyélocytes,
2 éléments monocytaires jeunes.

Myélogramme : populations hématopoïétiques très corrects dans les 3 lignées, nette lymphocytose (40% environ) avec quelques cellules stimulées et associées à une plasmocytose marquée (6 - 10%) paraissant aussi réactionnelle.

Du point de vue biologique : hypergammaglobulinémie à 46,8%, phosphatase alcalines élevées à 760 mUI/ml, ainsi que les SGOT à 198 mUI/ml et les SGPT à 80 mUI/ml. Anticorps antinucléaires, de type réticulé positifs à 1/4 096e. Cholestérol normal.

Résumé : Mme JOU... Yvonne, 55 ans, est hospitalisée en décembre 1976 pour, depuis 2 ans l'existence d'une V.S. élevée avec hypergammaglobulinémie, neutropénie, hépatomégalie et tests hépatiques perturbés (transaminases et phosphatases alcalines augmentées en particulier). En décembre 1975, on note de plus une anémie hypochrome avec taux d'hémoglobine à 8,6g/100ml. A l'examen : le foie est nettement hypertrophié, la rate sentie, sans plus.

Le diagnostic est hésitant : plasmocytome (dans les antécédents : double intervention pour fracture récidivante de l'humérus droit), cirrhose post-hépatitique (la malade a présenté une hépatite à 21 ans, la laparoscopie révèle un foie typiquement cirrhotique), hépatite chronique active?

La ponction de rate montre une hyperplasie lymphocytaire de type nettement sécrétant, avec petite plasmocytose, ce qui évoque un processus évolutif splénique certain. Le bilan est poursuivi : la radiographie d'estomac et la gastroscopie mettent en évidence d'énormes varices oesophagiennes et, l'artériographie des troncs coeliaque et mésentérique une hypertension portale. Du point de vue biologique : le facteur rhumatoïde est positif et l'on met en évidence des immuns complexes circulants.

La splénectomie avec anastomose spléno-rénale est décidée en raison de l'aspect du splénogramme, de l'anémie hypochrome hyposidérémique due vraisemblablement à des hémorragies au niveau des varices de l'oesophage, de l'atteinte des autres lignées sanguines (leuconeutropénie : G.B. à 3 300, P.N. à 56%, thrombopénie à 84 000). L'intervention du 24.1.77 confirme l'hypertension portale, la rate enlevée pèse 700 grammes, l'anastomose spléno-rénale est réalisée sans difficulté. Sur le plan histologique : rate fibro-congestive, aspect d'hépatite chronique active parvenue au stade de cirrhose au niveau du foie.

Après la splénectomie, les plaquettes montent et atteignent 305 000, l'anémie se corrige (Hb = 11,1g), les varices oesophagiennes disparaissent. L'apposition de rate retrouve l'aspect stimulé déjà noté sur la ponction. La malade va bien quand revue la dernière fois le 22 mars 1977, la formule sanguine et le myélogramme sont bons, en dépit de l'existence de quelques cellules jeunes dans le sang périphérique mais, les tests biologiques restent perturbés : hypergammaglobulinémie à 46,8%, transaminases et phosphatases alcalines élevées, anticorps antinucléaires positifs de type réticulé.

II REVUE DE LA LITTÉRATURE

De la revue de la littérature que nous avons effectuée, nous avons retenu 5 références :

- MAPPES & GRAMLICH (1966)
- GRAMLICH (1969)
- FODOR & BARBARINO (1972)
- BOYE & Col. (1972)
- DIAZ MEDIAVILLA & Col. (1975)

Nous en citerons quatre.

MAPPES & GRAMLICH (1966) : rapportent 13 cas de splénectomie, réalisés en 2 ans pour hépatite chronique ou subaiguë.

Dans tous les cas, la corticothérapie utilisée en premier, amena une amélioration mais, tôt ou tard une rechute survint : chez une malade atteinte d'une hépatite subaiguë 6 mois plus tard, chez les autres patients présentant des formes très chroniques de 1 à 5 ans après.

L'indication de splénectomie fut posée à partir de données cliniques, biologiques (taux des transaminases en particulier), immunologiques et anatomiques (biopsies hépatiques).

Les malades tolérèrent bien l'intervention et, aucune aggravation post-opératoire des fonctions hépatiques fut mise en évidence. Six mois plus tard, une nette amélioration clinique fut constatée chez 4 patients sur 10, un an plus tard chez 9 patients sur 10. Chez une malade, il n'y eut aucune amélioration subjective.

Les auteurs notent le bon effet de la splénectomie dans les hépatites subaiguës et chroniques, bien que la surveillance post-opératoire fut courte.

GRAMLICH (1969)

Depuis 1964, 16 malades furent splénectomisés et, quinze d'entre eux furent suivis plus de un an. On comptait 10 hommes et 5 femmes,

âgés de 14 à 57 ans. Le diagnostic fut porté sur des données cliniques, et histologiques. La splénectomie fut réalisée dans 3 cas d'hépatite subaiguë, 4 cas d'hépatite chronique agressive, 8 cas d'hépatite chronique cirrhogène.

L'intervention mit en évidence : dans un cas une atrophie splénique, dans un autre une rate normale, dans tous les autres cas une rate hypertrophiée, son poids étant au maximum quadruplé. L'histologie montra dans l'ensemble une hyperplasie des pulpes rouge et blanche.

La surveillance post-opératoire, fondée sur des données cliniques, biologiques et parfois histologiques révéla :

- chez 10 malades sur 13, le passage d'une hypocoagulabilité sanguine à une coagulabilité normale, avec diminution du taux des gammaglobulines et de la bilirubine.

- chez 4 patients qui, avant l'intervention avaient des transaminases très élevées, une diminution, voire une normalisation de leurs chiffres.

- un malade ne fut pas amélioré et, 18 mois après l'intervention mourut dans un tableau de coma hépatique. Sinon, tous les autres s'améliorèrent : une en particulier, prit 10 kgs et put reprendre son travail, un autre qui, avant l'intervention présentait des signes d'hémolyse, guérit de celle-ci.

- les résultats histologiques du foie avant, et après intervention, ne montrèrent aucun changement.

Un an après la splénectomie :

- Tous les malades atteints d'hépatite subaiguë allaient bien, étaient même guéris.

- 3 des 4 malades atteints d'hépatite chronique agressive, furent nettement améliorés.

- Seuls les patients atteints d'hépatite chronique avec cirrhose, furent peu améliorés. Pourtant, chez 5 d'entre eux, le tableau clinique était meilleur.

BOYE & Col. (1972) : rapportent 6 cas de splénectomie pour hépatite chronique active.

Les cas :

- Le cas 1 concerne une jeune fille de 15 ans qui souffrit d'une hépatite aiguë en 1966, après une rémission initiale, elle présenta progressivement des signes d'une maladie hépatique chronique. La rate était hypertrophiée et, le transit gastro-duodéal montra l'existence de varices oesophagiennes. Elle fut traitée par prednisone et azathioprine. Ce dernier médicament fut arrêté en raison de l'apparition d'une thrombo et leucopénie. La biopsie hépatique révéla une hépatite chronique agressive.

- Le cas 2 concerne une jeune fille de 15 ans qui présenta en 1967 une hépatite aiguë avec exanthème. A cause de la persistance de désordres hépatiques, elle fut traitée par prednisone avec amélioration initiale. On ajouta de l'azathioprine en 1969 mais, on dut l'arrêter en raison d'une leuco et thrombopénie.

- Le cas 3 concerne une femme de 54 ans qui souffrait depuis 1968 d'asthénie et de nausées quand, en 1970 présenta un ictère avec ascite et oedèmes. On prescrivit de l'azathioprine mais, le

traitement fut arrêté en raison de l'apparition d'une leuco et thrombopénie.

- Le cas 4 concerne un homme de 20 ans qui présenta en 1967 une hépatite aiguë avec exanthème. En raison de l'évolution vers une maladie hépatique chronique, on commença un traitement par prednisone. Une biopsie hépatique révéla une hépatite chronique agressive. En 1969, le malade avait des tests hépatiques perturbés ainsi qu'une thrombopénie marquée.

- Le cas 5 concerne une femme de 24 ans qui présenta nausées, asthénie et le développement progressif d'une ictère, quelques mois après une vaccination. 6 mois plus tard, survinrent une hépatite chronique active avec varices oesophagiennes, splénomégalie et thrombopénie.

- Le cas 6 concerne un homme de 23 ans qui présenta en 1965 une hépatite aiguë. Des signes d'hépatite chronique active apparurent en 1967 et, depuis 1968 il fut traité par prednisone et azathioprine. L'azathioprine fut arrêté à cause d'une leucopénie. La rate était hypertrophiée et, le patient présentait en outre des oedèmes et une ascite. Une biopsie hépatique révéla l'existence d'une hépatite chronique agressive avec cirrhose.

Chez les 6 malades, le myélogramme montra une moëlle normale ou hypercellulaire.

La splénectomie fut réalisée, les rates enlevées pesant de 550 à 2 000 grammes.

Après splénectomie :

- La cytopénie fut corrigée chez tous les patients, suivie jusqu'à 21 mois après.

- Chez trois patients, des taux élevés d'immunoglobulines persistèrent après l'intervention.

- Quatre patients, avant intervention, avaient des tests L.E. positifs, 2 un Latex positif, 1 un Waaler-Rose positif. Chez 2 d'entre eux, tous ces tests se négativèrent.

- Les fonctions hépatiques s'améliorèrent chez 2 patients sans azathioprine dans les 4 semaines qui suivirent la chirurgie, cependant 6 mois plus tard, une rechute survint obligeant la reprise du traitement. Chez la plupart des patients, les fonctions hépatiques s'améliorèrent.

Le traitement après splénectomie :

- Dans 4 cas, l'azathioprine fut repris de 6 à 23 mois après l'intervention.

- Dans un cas, le traitement immunosuppresseur fut arrêté après 9 jours, en raison d'une infection.

- Dans les 2 autres cas, l'azathioprine fut repris 6 mois environ après la splénectomie.

Le traitement immunosuppresseur put être arrêté chez 2 patients, 4 et 24 mois après l'intervention, en raison de conditions cliniques excellentes.

Dans l'ensemble, tous les malades chez lesquels l'azathioprine fut arrêté avant splénectomie, en raison d'une pancytopenie, semblèrent mieux le supporter après.

Pour les auteurs, bien que la splénectomie puisse paraître une indication hasardeuse dans les hépatites chroniques, cette étude démontre qu'elle put être bien tolérée chez 6 malades présentant d'une part une hépatite chronique active et, d'autre part une cytopénie. Le traitement immunosuppresseur qui dut être arrêté ou, qui n'a pu être entrepris en raison de la cytopénie avant intervention, fut bien toléré après.

DIAZ MEDIAVILLA & Col. (1975) rapportent 8 cas (4 hommes et 4 femmes).

Tous les malades présentaient une hépatite chronique :
4 une cirrhose avec hypertension portale, un une cirrhose post-nécrotique,
2 une hépatite chronique active, un une hépatite chronique avec thrombose splénique.

La splénectomie fut réalisée en raison de l'existence de signes d'hypersplénisme et/ou d'une hypertension portale. Les rates enlevées pesaient de 500 à 1 250 grammes.

En post-splénectomie immédiate, un patient présenta des hémorragies (hypocoagulabilité sanguine) avec aggravation de l'insuffisance hépatique, un autre une infection à Gram-. La thrombopénie (chiffres plaquettaires de 24 000 à 71 000) fut nettement améliorée, les chiffres de plaquettes augmentant à 26 000 - 850 000 en post-splénectomie précoce et à 54 000 - 963 000 en post-splénectomie tardive.

L'étude de l'auteur porte essentiellement sur les facteurs de coagulation avant et après intervention. Dans tous les cas, l'amélioration fut intense et durable.

III CONCLUSION

Notre étude sur la splénectomie dans les hépatites (hépatites chroniques actives essentiellement) ne sera pas exhaustive, à l'encontre des chapitres précédant celui-ci. Nous avons seulement rapporté une observation très caractéristique et revu quelques cas semblables de la littérature qui, nous devons le reconnaître n'abondent pas.

L'observation que nous relatons concerne une femme de 55 ans qui, 40 ans environ après une hépatite "aiguë", présente des signes d'une maladie hépatique évolutive (hypergammaglobulinémie, transaminases et phosphatases alcalines élevées, hépatomégalie, varices oesophagiennes avec signes d'anémie hypochrome), ainsi qu'une leuconeutropénie et une thrombopénie. La rate est palpée, surtout le splénogramme révèle l'existence d'un processus évolutif splénique. Le facteur rhumatoïde est positif, on met en évidence des immuns complexes circulants, les anticorps antinucléaires sont aussi positifs. La splénectomie est réalisée, en raison, d'une part de l'existence d'une hypertension portale, d'autre part de signes immunologiques : la rate étant vraisemblablement impliquée dans le processus. L'amélioration post-opératoire est excellente 2 mois après, en dépit de la persistance de tests hépatiques perturbés et d'anticorps antinucléaires positifs au même titre. Notre étude est malheureusement insuffisante ne portant que sur 2 mois d'observation post-opératoire.

Les quelques cas de la littérature que nous exposons, confirment l'effet bénéfique de la splénectomie dans les hépatites chroniques agressives avec cytopénie, BOYE & Col. ajoutant que le traitement immunosuppresseur (azathioprine) fut mieux toléré après l'intervention (alors qu'on dû l'arrêter ou ne put l'entreprendre avant, en raison de l'existence d'une leucothrombopénie).

CONCLUSIONS

Parmi les indications de la splénectomie, une place très importante est réservée à certaines considérations physiopathologiques concernant le rôle de la rate, démontré par les épreuves isotopiques, soit dans la séquestration (hypersplénisme), soit dans la destruction de tout ou partie des cellules sanguines.

Nous pensons que parfois la rate (plus ou moins hypertrophiée) joue un rôle physiopathologique néfaste différent, faisant intervenir, non une destruction directe des cellules sanguines mais, une véritable exaltation des fonctions de défense, soit des phénomènes de phagocytose, soit surtout des mécanismes immunitaires dans lesquels elle jouerait un rôle privilégié de synthèse des anticorps.

Pour appuyer cette hypothèse, nous rapportons douze observations concernant : 3 fois des cytopénies au cours de 2 syndromes lymphoprolifératifs atypiques et d'un syndrome inflammatoire mal défini; 3 syndromes de Felty ou de Chauffard-Still; une collagénose avec anticorps antinucléaires; deux maladies périodiques; deux histiocytoses avec érythrophagocytose; une hépatite chronique active.

Dans ces douze cas, l'indication de splénectomie a été portée sur :

- L'existence d'une splénomégalie en général modérée
- L'association possible mais discrète de phénomènes purement mécaniques d'hypersplénisme (vérifiés parfois par les isotopes)
- Surtout les données du splénoграмme montrant soit une érythrophagocytose dans deux cas, soit surtout un aspect stimulé signant une synthèse excessive d'immunoglobulines.

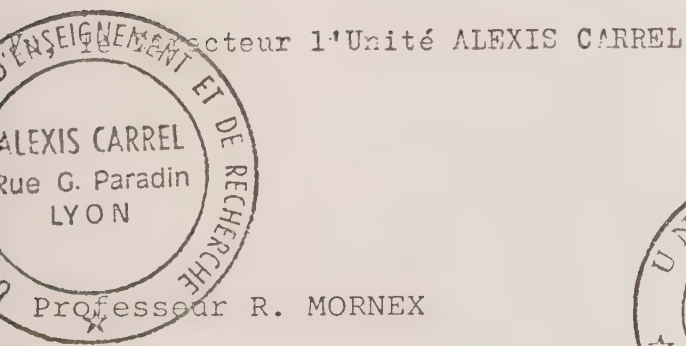
Les résultats, toujours bénéfiques, parfois spectaculaires sur le plan général et hématologique, justifient les indications posées, sans que la maladie causale ou le processus pathologique sous-jacent, souvent mal défini, soit pour autant définitivement stoppé, ce qui nécessite dans plusieurs cas la poursuite d'un traitement immunosuppresseur.

Nous avons tenu à regrouper ces douze observations, en apparence disparates, mais qui permettent d'attirer l'attention sur ce type d'indication physiopathologique souvent méconnu ou considéré classiquement comme accessoire voire discutable.

Le Président de la Thèse

Professeur REVOL

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 11 MAI 1977
Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.



BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I :

- ACKERMANN (G) : The lymphocyte : its morphology and embriological origin. In Yoffey J.M. "the lymphocyte in immunology and haemopoiesis". Ed. Edward Arnold, London, 1966, p.1.
- * ATKINSON (J.P.), SCHREIBER (A.D.), FRANCK (M.M.). Effects of corticostéroïds and splenectomy on the immune clearance and destruction of erythrocytes. J. Clin. Invest., june 1973, 52, 1 509-1 517.
- * BACCAGLINI (G), NINNI (M). Ein dur splenektomie erreichtes günstiges ergebnis einer chronischen immunologischen splenomegalischen pancytopenie. Langenbeck Arch. Klin. Chir., 20 dec. 1965, 313, 214-218.
- * BENHAMOU (E), ALBOU (A), DESTAING (F), FERRAND (B), GRIGUER (P). Ve CONGRES INTERNATIONAL d'HEMATOLOGIE, Paris, 1954.
- CHAPERON (E.A.) & Al. Migration of antibody - forming cells and antigen - sensitive precursors between spleen, thymus and bone marrow. Immunology, 1968, 14, 553.
- CROSBY (W.H.). Splenectomy in haematologic disorders. New Engl. J. Med., 1972, 26, 1252.
- * CZYBA (J.C.), GIROD (C). Cours d'histologie et embryologie. Tome I. Lyon, Simep édit., 1970, pp. 60 - 64.
- * DAMESHEK (H.L.), ELLIS (L.D.). Haematologic indications for splenectomy. Surg. Clin. N. Amer., 1975, 55, 2, 253 - 275.
- DAMESHEK (W), SCHWARTZ (R). Treatment of certain "auto-immune" disorders with antimetabolites : a preliminary report. J. Assoc. Amer. Physicians., 1960, 73, 113.
- * DANIELI (G), MONTRONI (M), MAGELLI (L). Il ruolo della milza nel sistema immunitario e le conseguenze della splenectomia. G.-Clin. Med., Fév. 1971, 52, 107 - 121.
- DRESSER (D.W.), WORTIS (H.H.). Use of an antiglobulin serum to detect cells producing antibodies with low haemolytic efficiency. Nature, 1965, 208, 859.
- * DUCKETT (J.W.). Splenectomy in treatment of secondary hypersplenism. Ann. Surg., mai 1963, 157, 5, 737 - 746.

- ELLIS (E.F.), SMITH (R.T.). The role of the spleen in immunity. Pediatrics, 1966, 37, 111.
- ERIKSON (W.D.), BURGEOT (E.O. Jr.), LYNN (H.B.). The hazard of infection following splenectomy in children. Amer. J. Dis. Child., 1968, 116, 1.
- * FABRI (P.J.), METZ (E.N.), NICK (W.V.) and ZOLLINGER (R.M.). A quarter century with splenectomy. Changing concepts. Arch. Surg., 1974, 108, 4, 569 - 575.
- * HANSMANN (H.). 15 jährige verlaufsbeobachtung einer erworbenen hämolytischen anämie vom auto-antikörpertyp nach splenektomie. behandlung. Klin. Wschr., 15 juil. 1962, 40, 755 - 756.
- HUMPHREY (J.H.), WHITE (R.G.). La produzione di anticorpi in "principi di immunologia". Pensiero scientifico Editore, Roma, 1967, p.127.
- INTROZZI (P.). "Trattato Italiano Medicina interna". Ed. Abruzzini, Roma V, III, p.2211, 1961.
- KALPAKTSOGLOU (P.K.), YUNIS (E.J.), GOOD (R.A.). Early splenectomy and survival of inbred mice. Nature, 1967, 215, 633.
- * KUO (T), ROSAI (J). Granulomatous inflammation in splenectomy specimens. Clinico-pathologic study of twenty cases. Arch. Pathol., 1974, 98, 4, 261 - 268.
- MALLARME (J). Les thrombocythémies après splénectomie. Chirurgie, 1973, 99, 45.
- MARTON (P.F.). Erythrophagocytosis in the rat bone marrow following transfusion of heat denatured erythrocytes. Scand. J. Haemat., 1971, 8, 328.
- * MATHISON (D.A.), CONDEMI (J.J.), LEDDY (J.P.), CALLERAME (M.L.) & Al. Purpura, arthralgia and Ig M - Ig G cryoglobulinemia with rheumatoid factor activity. Response to cyclophosphamide and splenectomy. Ann. Intern. Med., mars 1971, 74, 383 - 390.
- * MEY (U). Immunosuppressiva oder splenektomie bei hämatologischen auto-aggressions krankheiten? Ein klinischer erfahrungsbericht. Z. Gesamte Inn. Med., 15 mars 1972, 27, 250 - 254.
- * NICOLA (P), MINIERO (R), GABUTTI (V), FIANDINO (G), CANAVESE (F). La splenectomia ematologica nell'infanzia. Minerva pediat., 1974, 26, 36, 1810 - 1837.
- SUNDERMANN (Von A) & Al. Untersuchungen zur bedeutung der milz im immunologischen geschehen. Blut., 1969, 19, 544.

CHAPITRE II :

- * ALLARY (Bernard). Le syndrome de Felty. Lyon, 1976, 56p. Thèse Méd. Lyon, 1976, n°432.
- * BARNES (C.G.), TURNBULL (A.L.), VERNON-ROBERTS (B). Felty's syndrome. A clinical and pathological survey of 21 patients and their response to treatment. Ann. Rheum. Dis., juil. 1971, 30, 4, 359 - 374.
- BLENDIS (L.M.), ANSELL (I.D.), JONES (K.L.). Liver in Felty's syndrome. Brit. Med. J., 1970, 1, 131 - 135.

- BLENDIS (L.M.), PARKINSON (M.C.), SHILKIN (K.B.) & Al. Nodular regenerative hyperplasiea of the liver in Felty's syndrome. Quart. J. Med., 1974, 69, 25 - 32.
- CHAUFFARD (A), RAMON (F). Des adénopathies dans le rhumatisme chronique infectieux. Rev. de Méd., 1896, 16, 345.
- CHEVALLIER (P). La maladie de Chauffard-Still et les syndromes voisins. Rev. Méd., Févr. 1930, 2, 77 - 130.
- * COLLIER (R.L.), BRUSH (B.E.). Hematologic disorders in Felty's syndrome. Prolonged benefits of splenectomy. Amer. J. Surg., 1966, 112, 6, 869 - 873.
- * COUSSOT (René-Louis). Le syndrome de Felty. Poitiers, Imprimerie Nouvelle, 1974, 40p.
Thèse Méd. Poitiers, 1974, n°37.
- * CRAVEN (E.B.). Splenectomy in chronic arthritis, associated with splenomegaly and leukopenia (Felty's syndrome). J.A.M.A., 17 mars 1934, 102, 1, 823 - 826.
- * CROSBY (W.H.). What to treat in Felty's syndrome? J.A.M.A., 27 août 1973, 225, 1114 - 1115.
- DASS (T). Refractory skin ulcers in Felty's syndrome. Healing following splenectomy. New York State J. Med., 1969, 69, 2270 - 2273.
- * DESHAYÈS (P), DRESCH (C), HOUDENT (G). Syndrome de Felty : deux cas avec exploration isotopique. Rev. Rhumat. Mal. Ostéoartic., 1974, 41, 12, 793 - 794.
- * DESHAYÈS (P) et HOUDENT (G). Le syndrome de Felty. Sem. Hôp. de Paris, 8 avril 1973, 49, 17, 1217 - 1226.
- DRESCH (C), NAJEAN (Y), BAUCHET (J), BERNARD (J). Anomalies hématologiques des polyarthrites chroniques évolutives : exploration isotopique. Nouv. Presse Méd., 15 janv. 1972, 1, 3, 163 - 170.
- * DUCKETT (J.W.). Splenectomy in treatment of secondary hypersplenism. Ann. Surg., 1963, 157, 5, 737 - 746.
- ELIAS (E.G.), MITTELMAN (A), WIECHOWSKA (W), SHAPIRO (S), JONES (R). Splenectomy in Felty's syndrome. J. Surg. Oncol., 1969, 1, 261 - 271.
- ELLMAN (P), CUDKOWICZ (L), ELWOOD (J.S.). Therapy of Felty's syndrome. Ann. Rheum. Dis., 1955, 14, 84 - 89.
- * FABRI (P.J.), METZ (E.N.), NICK (W.V.), ZOLLINGER (R.M.). A quarter century with splenectomy. Arch. Surg., avril 1974, 108, 569 - 575.
- FELTY (A.R.). Chronic arthritis in the adult. Associated with splenomegaly and leucopenia. A report of five cases of an inusual syndrome. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1924, 35, 16.
- * FRANCON (F). Le syndrome de Felty. J. Med. de Lyon, 1973, 54, 579 - 587.
- * FREEMAN (N.S.), PLEZIA (R.A.). Felty's syndrome. Oral Surg., sept. 1975, 40, 3, 409 - 413.
- * GIBBERD (F.B.), GILBERTSON (C), JEPSON (E.M.). Felty's syndrome. Radioactive isotope studies and splenectomy. Ann. Rheumat. Dis., 1965, 24, 1, 46 - 51.

- GRANIKER (L.W.), MILSTEIN (J.J.), SCHMID T (H). Rupture spontanée de la rate dans un syndrome de Felty. New York State J. Med., Fév. 1958, 58, 3, 413 - 414.
- * GREEN (R.A.), FROMKE (V.L.). Splenectomy in Felty's syndrome. Ann. Int. Med., june 1966, 64, 1265 - 1270.
- GRUCHY (G.C. de), LANGLEY (G.R.). Felty's syndrome. Australas. Ann. Med., 1961, 10, 4, 292 - 303.
- GUPTA (R.C.), ROBINSON (W.A.), SMYTH (C.J.). Efficacy of lithium in rheumatoid arthritis with granulocytopenia. (Felty's syndrome). Arth. Rheum., 1975, 18, 179 - 184.
- HANN (R.G.), MAYNE (J.G.), KIELY (J). Clinical and hematologic study of Felty's syndrome. Arth. Rheum., 1963, 6, 275.
- * HANRAHAN (M), MILLER (S.R.). Effect of splenectomy in Felty's syndrome. J.A.M.A., 1932, 99, 1247 - 1249.
- * HARBORD (R.P.), HOMI (J). Respiratory failure from contralateral pneumothorax and atelectasis. J.A.M.A., 1970, 213, 7, 1179 - 1181.
- * HIRSCHBOECK (J.S.). Hematologic effects of splenectomy in Still-Chauffard and Felty's syndrome. A report of two cases. Blood, 1946, 1, 247 - 255.
- HUME (R), DAGG (J.H.), FRASER (T.N.), GOLDBERG (M). Anaemia of Felty's syndrome. Ann. Rheumat. Dis., 1964, 23, 4, 267 - 271.
- HUTT (M), RICHARDSON (S), STAFFURTH (S). Felty's syndrome. A report of four cases treated by splenectomy. Quart. J. Med., 1951, 20, 57 - 73.
- * KAPLAN (R.A.). Letter : lithium in Felty's syndrome. Ann. Int. Med., mars 1976, 84, 3, 342.
- * KLOFKORN (R.W.), STELGERWALD (J.C.), MILLS (D.M.), SMYTH (C.J.). Oesophageal varices in Felty's syndrome. A case report and review of the literature. Arth. and Rheumatism., mars-avril 1976, 19, 2, 150 - 154.
- LAYANI (F), GATELLIER (J), ASHKENASY (A), HAMARD (G). Un cas de syndrome de Felty. Résultats immédiats et lointains de la splénectomie. Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 7 - 14 nov. 1947, 63, 30 - 31, page 914.
- * LÉGER & SOURDILLE. La place de la splénectomie dans le traitement des syndromes de Chauffard-Still et de Felty. Presse Méd., sept. 1950, 58, 59, 1013 - 1016.
- * LOEPER (M), LEMAIRE (A), PATEL (J). Sur le traitement par la splénectomie du syndrome dit de Chauffard-Still. Presse Méd., 21 avril 1937, 32, 625 - 627.
- * LOGUE (Gerald). Felty's syndrome : granulocyte -bound immunoglobulin G and splenectomy. Ann. Int. Med., 1976, 85, 437 - 442.
- * LOUIE (J.S.), PEARSON (C.M.). Felty's syndrome. Sem. Hemat., 1971, 8, 3, 216 - 220.
- * LUTHRA (H.S.), HUNDER (G.G.). Spontaneous remission of Felty's syndrome. Arth. and Rheumat., sept - oct. 1975, 18, 5, 515 - 517.

- MASON (D.T.), MORRIS (J.J. Jr.). The variable features of Felty's syndrome. Review of the literature and report of a case with massive splenomegaly. Amer. J. Med., 1964, 36, 3, 463 - 469.
- MENKES (C.H.), BRAUN (S), BISSON (M), PANAH (F), DELBARRE (F). Nosologie et pathogénie du syndrome de Felty. Deux cas avec étude des anomalies hématologiques par les techniques utilisant les isotopes. Sem. Hôp. Paris, 1968, 44, 32 à 35, 2147 - 2156.
- * MOORE (R.A.), BRUNNER (C.M.), SANDUSKY (W.R.), LEAVELL (B.S.). Felty's syndrome : long - term follow up after splenectomy. Ann. Int. Med., sept. 1971, 75, 3, 381 - 385.
- * O'NEILL (J.A.), SCOTT (H.W.), BILLINGS (F.T.), FOSTER (J.H.). The role of splenectomy in Felty's syndrome. Ann. Surg., 1968, 167, 1, 81 - 84.
- PENGELLY (C.D.). Felty's syndrome. Good response to adreno-corticosteroids; possible mechanism of the anaemia. Brit. Med. J., 22 oct. 1966, 2, 5520, 986 - 988.
- * PERRY (M.C.), BAYRD (E.D.). Recurrent Felty's syndrome, associated with splenosis and probable splenic regeneration. Mayo Clin. Proc., 1974, 49, 11, 875 - 878.
- * RACKOW (Franck). Felty's syndrome treated by splenectomy. Brit. Med. J. 26 déc. 1953, 1415.
- REICH. Un cas de syndrome de Felty. Med. Record, 1936, 144, 448.
- * RILEY (S.M.), ALDRETE (J.S.). Role of splenectomy in Felty's syndrome. Amer. J. Surg., juil. 1975, 130, 51 - 52.
- RITLAND (S). Cirrhosis of the liver in Felty's syndrome. Scand. J. Rheumat., 1973, 2, 29 - 32.
- * ROBERTSON (J.H.), CROZIER (E.H.), HOLLINGER (M). Corticosteroid therapy in Felty's syndrome and its effect on hypersplenic rats. Br. J. Haemat., févr. 1974, 26, 205 - 213.
- * ROGERS (H.M.), LANGLEY (F.H.). Neutropenia associated with splenomegaly and atrophic arthritis (Felty's syndrome). Report of a case in which splenectomy was performed. Ann. Int. Med., avril 1950, 32, 4, 745 - 754.
- RUDERMAN (M), MILLER (L.M.), PINALS (R.S.). Clinical and serologic observations on 27 patients with Felty's syndrome. Arth. Rheum., 1968, 11, 3, 377 - 384.
- * SANDUSKY (William R.), RUDOLF (L.E.), LEAVELL (B.S.). Splenectomy for control of neutropenia in Felty's syndrome. Ann. Surg., 1968, 167, 5, 744 - 751.
- SMITH (S), MAC CABE (E). La neutropénie splénique primaire compliquée d'arthrites (syndrome de Felty). Traitement par la splénectomie. Ann. Int. Med., sept. 1948, 29, 3, 445 - 455.
- STEINBERG (C.L.). The value of splenectomy in Felty's syndrome. Ann. Int. Med., 1942, 17, 26 - 40.
- STILL (G.F.). One form of chronic joint disease in children. Med. Clin. Trans., 1897, 80, 47.

- VILLARET, JUSTIN-BESANCON, RUBENS-DUVAL et BERGERET. Splénectomie dans la maladie de Chauffard-Still. Revue du Rhum., 1938.
- * VILLIAUMEY (J), LARGET-PIET (B). Polyarthrite chronique évolutive. E.M.C. appareil locomoteur, 1975, 14220 A15.
- * VINCENT (P.C.), LEVI (J.A.), MAC QUEEN (A). The mechanism of neutropenia in Felty's syndrome. Br. J. Haemat. Jul. 1974, 27, 3, 463 - 475.
- * WIMER (B.M.), SLOAN (M.M.). Remission of Felty's syndrome with long term testosterone therapy. J.A.M.A., 1973, 223, 6, 671 - 673.

CHAPITRE III :

- * BARRIERE (H), NICOLAS (G), DURAND (D). Purpura thrombopénique d'apparence idiopathique, manifestation initiale d'un lupus érythémateux disséminé. Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1968, 75, 826 - 829.
- BEICKERT (A). Immunologisch bedingte, chronische hämolytische anämie als frühsymptom eines lupus erythematosus disseminatus. Z. Ges. Inn. Med., 1956, 11, 50 - 52.
- * BELSASSO (E). Considerazioni su di un caso di lupus erithematodes subacuto comparso dopo splenectomia per splenomegalia sclero-congestizia. Minerva Med., 8 déc. 1962, 53, 3751 - 3753.
- * BERNARD (R.P.), BAUMAN (A.W.), SCHWARTZ (S.I.). Splenectomy for thrombotic thrombocytopenic purpura. Ann. Surg., apr. 1969, 169, 616 - 624.
- * BEST (W.R.), DARLING (D.R.). A critical look at the splenectomy - S.L.E. controversy. Med. Clin. North. Amer., janv. 1962, 46, 1, 19 - 47.
- * BRECKENRIDGE (R.T.), MOORE (R.D.), RATNOFF (O.D.). A study of thrombocytopenia. New histologic criteria for the differenciation of idiopathic thrombocytopenia and thrombocytopenia associated with disseminated lupus erythematosus. Blood., 1967, 30, 1, 39 - 53.
- COPELAND (G.D.) & Al. Systemic lupus erythematosus. Clinical report of 45 cases with pathology findings in 18. Amer. J. Med. Sci., 1958, 236, 318 - 328.
- * CUTTNER (J). Splenectomy, steroids and Dextran 70 in thrombotic thrombocytopenic purpura. J.A.M.A., 28 jan. 1974, 227, 397 - 402.
- * DAMESHEK (H. Lee), ELLIS (L.D.). Hematologic indications for splenectomy. Surg. Clin. North Amer., 1975, 55, 2, 253 - 275.
- DAMESHEK (W.). Controversy in idiopathic thrombocytopenic purpura. J.A.M.A., 1960, 173, 1025 - 1029.
- DAMESHEK (W), REEVES (W.H.). Exacerbation of lupus erythematosus following splenectomy in "idiopathic" thrombocytopenic purpura and auto-immune hemolytic anemia. Amer. J. Med., 1956, 21, 560 - 566.

- * DEBRAY (Jacques). Modifications hématologiques au cours du L.E.D., en dehors de l'étude de la cellule de Hargraves. Leur apport au diagnostic et à la conception de la maladie lupique. La sem. Hôp. Paris, janv. 1962, 38, 46 - 55.
- * DELARUE (J), MIGNOT (J), CIVATTE (J). Concept de maladies du collagène In CONGRES FRANCAIS DE MEDECINE - Paris, Masson édit., 1957, p.29.
- * DISTENFELD (A), OPPENHEIM (E). The treatment of acute thrombotic thrombocytopenic purpura with corticosteroids and splenectomy. Report of three cases. Ann. Int. Med., août 1966, 65, 245 - 251.
- DOAN (C.A.), BOURONCLE (B.A.), WISEMAN (B.K.). Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura : clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. Ann. Int. Med., 1960, 58, 861 - 876.
- DUBOIS (E.L.). Acquired hemolytic anemia as presenting syndrome of lupus erythematosus. Amer. J. Med., 1952, 12, 197 - 204.
- * DUBOIS (Edmund L.). Lupus erythematosus. University of Southern California. Los Angeles, 1974. Second edition. pp. 361 - 370.
- * DUCKETT (J.W.). Splenectomy in treatment of secondary hypersplenism. Ann. Surg., 1963, 157, 5, 737 - 746.
- * DUPERRAT (B), DAVID (V), AITKEN (G) & Al. Porphyrie cutanée tardive et lupus érythémateux chez une splénectomisée. Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1968, 75, 424.
- * DUPERRAT (B), DAVID (V), WEISGERBER (C). Lupus érythémateux disséminé plusieurs années après splénectomie pour anémie hémolytique à auto-anticorps chauds. Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1966, 73, 3, 240 - 242.
- EVANS (R.S.), TAKAHASHI (K), DUEANE (R), PAYNE (R), LIV (C). Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. Arch. Int. Med., 1951, 87, 48 - 65.
- EVERSOLE (S.L. Jr). Cases of disseminated lupus erythematosus diagnosed as idiopathic thrombocytopenic purpura. Bull. J. Hopkins Hosp., 1955, 96, 210 - 222.
- * FABRI (P.J.), METZ (E.N.), NICK (W.V.), ZOLLINGER (R.M.). A quarter century with splenectomy. Arch. Surg., avril 1974, 108, 4, 569 - 575.
- GARDNER (F.H.), MAC ELFRESH (A.E.), HARRIS (J.W.), DIAMOND (L.K.). The effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in idiopathic acquired hemolytic anemia as related to the hemolytic mechanisms. J. Lab. Clin. Med., 1951, 37, 444.
- * GIGANTE (D), TEODORI (S). Sul lupus eritematoso sistémico ad inizio monosintomatico con sindrome emorragica piastrinopenica. Minerva Med., 1968, 59, 72, 3663 - 3674.
- * GODEAU (P), HERREMAN (G), WESCHLER (B). Le lupus érythémateux : historique et évolution des idées, aspects cliniques et évolution. La Rev. du Prat., mars 1976, 26, 13, 923 - 945.
- * GOLDENFARB (P.R.), FINCH (S.C.). Thrombotic thrombocytopenic purpura. A ten year survey. J. Amer. Med. Ass., 1973, 226, 6, 644 - 647.

- HARVEY (A.M.), SCHULMAN (L.E.), TUMULTY (P.A.), CONLEY (C.L.). Systemic lupus erythematosus, review of the literature and clinical analysis of 138 cases. Medicine, 1954, 33, 291 - 437.
- * HOWARD (D.J.), ROBERTS (A.B.), PAGE (F.T.). Late recurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura after splenectomy. Br. Med. J., may 1975, 2, 5966, 317.
- JOHNSON (H.M.). Effect of splenectomy in acute systemic lupus erythematosus. Arch. Derm., 1953, 68, 699 - 725.
- * JULIEN (Philippe) - Contribution à l'étude du purpura thrombopénique d'allure essentielle, manifestation initiale de lupus érythémateux disséminé. Paris Créteil, 1971, 49 - IV p.
Thèse Méd., Paris Créteil, 1971, n°46.
- KEIL (H). Relation between systemic lupus erythematosus and a peculiar form of thrombocytopenic purpura. Brit. J. Derm., 1937, 49, 221 - 237.
- * KERL (H), KLEIN (G), SANDHOFFER (M). Zur therapie sogenannter Kollagen und autoimmunkrankheiten. Wien. Klin. Wochenschr., nov. 1973, 85, 769 - 774.
- * KRAUSER (R.E.). Spontaneous rupture of the spleen in systemic lupus erythematosus. J.A.M.A., sept. 1976, 236, 10, 1149.
- * LAROCHE (J.C.). Manifestations hématologiques au cours du L.E.D. (à propos de 8 observations). Nancy, 119 p., dactylogr. Thèse Méd., Nancy, 1972, n°28.
- LARSON (Daniel L.). Systemic lupus erythematosus. Little, Brown and Company, Boston, 1961.
- MEACHAM (G.C.), ORBISON (J.L.), HEINLE (R.W.), STEELE (H.J.), SCHAEFER (J.A.). Thrombotic thrombocytopenic purpura : a disseminated disease of artérioles. Blood, 1951, 6, 709 - 719.
- MICHAEL (S.R.), VURAL (I.L.), BASSEN (F.A.), SCHAEFER (L.). Hematologic aspects of lupus erythematosus. Blood, 1951, 6, 1059 - 1072.
- MOSCHOWITZ (E). An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. Arch. Int. Med., 1925, 36, 89.
- * PELTIER (A.A.). Diagnostic biologique du lupus érythémateux disséminé. Rev. Prat., mars 1976, 26, 13, 969 - 976.
- RABINOWITZ (Y), DAMESHEK (W). Systemic lupus érythematosus after "idiopathic" thrombocytopenic purpura : a review. A study of systemic lupus erythematosus occurring after 78 splenectomies dor "idiopathic thrombocytopenic purpura" with review of pertinent literature. Ann. Int. Med., 1960, 52, 1 - 28.
- * REYNOLDS (Patricia M.), JACKSON (J.M.), BRINE (J.A.S.). Thrombotic thrombocytopenic purpura. Remission following splenectomy. Report of a case and review of the literature. Amer. J. Med., sept. 1976, 61, 439 - 447.
- RODRIGUEZ (H.F.), BABB (D.F.), SANTIAGO (E.P.), COSTAS-DURIEUX (J). Thrombotic thrombocytopenic purpura : remission after splenectomy. New. Engl. J. Med., 1957, 257, 983 - 985.

- SARLES (H.E.), LEVIN (W.C.). The role of splenectomy in management of acquired auto-immune hemolytic anemia complicating lupus erythematosus. Amer. J. Med., 1959, 26, 547 - 554.
- SHAPIRO (H.D.), DOKTOR (D), CHURG (J). Thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschowitz's disease) : report of a case with remission after splenectomy and steroid therapy. Ann. Int. Med., 1957, 47, 583.
- * SIGUIER (Fred), BETOURNE (C), GODEAU (P), LEBORGNE (P). Grand lupus érythémateux aigu rapidement mortel, survenant au décours d'une splénectomie pour purpura thrombopénique d'allure essentielle. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1961, 77, 5 - 6, 159 - 162.
- TAMPONI (M). Dimostrazione di un "fattore piastrinolitico" in un caso di porpora trombocitopenica in corso di eritemato-viscerite maligna. Minerva Dermat., 1958, 33, 473 - 481.
- * TURIAF (J), MARLAND (P), MOREAU (L). Les collagénoses viscérales ou supposées telles In CONGRES FRANCAIS DE MEDECINE. Paris, Masson édit. 1957. pp. 161 - 163.
- * VIDEBAEK (A). Auto-immune haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. Acta Med. Scand. 1962, 171, 2, 187 - 194.
- ZIMMERMAN, GORSKA (I), BIELSKA (K). Splenic rupture in the course of systemic lupus erythematosus. Pol. Tyg. Lek., 1971, 26, 1991 - 1992.

CHAPITRE IV :

- ALT (H.L.), BARKER (M.H.). Fièvre d'origine inconnue. J.A.M.A., 1930, 94, 1457.
- * ARMENIAN (H.K.), KHACHADURIAN (A.K.). Familial paroxysmal polyserositis Clinical and laboratory findings in 120 cases. J. Med. Liban, 1973, 26, 605 - 614.
- * BEL (A). La maladie périodique. J. Méd. Lyon, 20 déc. 1967, 48, 1889 - 1899.
- BENHAMOU (E), ALBOU (A) et GRIGUER (P). Remarques cliniques, biologiques et thérapeutiques sur la maladie périodique (à propos de 24 cas personnels). Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1954, 70, 254.
- * DALMAIS (J), PHILIPPE (L.P.). A propos d'une observation de maladie périodique. J. Méd. Lyon, juin 1976, 1305, 429 - 432.
- * ERHENFELD (E.N.), ELLIAKIM (M) et RACHMILEWITZ (M). Recurrent polyserositis (familial mediterranean fever, periodic disease) : a report of 55 cases. Amer. J. Med., juil. 1961, 31, 107 - 123.
- * GODEAU (P), HERREMAN (G). La maladie périodique. E.M.C. glandes, 1974, n°4, 10750 A10.
- GOLDFINGER (S.E.). Colchicine for familial mediterranean fever. Letter to the editor. New. Engl. J. Med., 1972, 287, 1302.

- HELLER (H), SOHAR (E), SNERF (L). Familial mediterranean fever. Arch. Int. Med., 1958, 102, 50.
- * LAURENS (A), DURIEZ (R), HALPERT (J), MARTOIA (P). Hémolyse au cours d'une maladie périodique. Nouv. Presse Méd., 11 sept. 1976, 5, 29, 1834 - 1835.
- * MAMOU (H). Etat actuel de la maladie périodique. Presse Méd., 1970, 78, 16, 727 - 728.
- MAMOU (H), CATTAN (R). La maladie périodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliqués de néphropathie). Sem. Hôp. Paris, 1952, 28, 1062.
- * MICHEL - BECHET (R). Maladie périodique et chirurgie. Mém. Acad. Chir. (Paris), 1968, 94, 10 - 11, 363 - 366.
- * NAFFAH (J), BITARD (E), NASR (W), KHOURY (K). Etude génétique de la polysérite paroxystique familiale (78 cas). Nouv. Presse Méd., 1975, 4, 14, 1031 - 1033.
- * OZER (F.L.), KAPLAMAN (E), ZILELI (S). Familial mediterranean fever in Turkey. A report of 20 cases. Amer. J. Med., nov. 1971, 50, 336 - 339.
- PRIEST (R.J.), NIXON (R.K.). Familial recurring polyserositis : a disease entity. Ann. Int. Med., 1959, 51, 1253.
- REIMANN (H.A.). Periodic disease : a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. J.A.M.A., 1948, 136, 239.
- * REIMANN (Hobart A.). Periodic fever, an entity. A collection of 52 cases. Amer. J. Med. Sci., 1962, 243, 162 - 174.
- REIMANN. Colchicine for familial mediterranean fever. New. Engl. J. Med., 1973, 288, 1301.
- REIMANN (H.A.), MOADIE (J), SEMERDJIAN (S), SAHYOUN (P.F.). Periodic peritonitis, heredity and pathology. Report of 72 cases. J.A.M.A., 1954, 154, 1254.
- * SCHWABE (A.D.), PETERS (R.S.). Familial mediterranean fever in Armenians. Analysis of 100 cases. Medicine, 1974, 53, 6, 453 - 462.
- SIEGAL (S). Benign paroxysmal peritonitis. Ann. Int. Med., 1945, 23, 1.
- * SIEGAL (S). Familial paroxysmal polyserositis. Analysis of fifty cases. Amer. J. Med., june 1964, 36, 6, 893 - 918.
- SIGUIER (Fred). A propos d'une maladie bizarre dite périodique. Presse Méd., 1953, 61, 831.
- * SIGUIER (Fred), GODEAU (P), LEVY (R), DORRA (M). La maladie périodique. Rev. Prat., mars 1966, 16, 9, 1125 - 1143.
- SIGUIER (F), WELTI (M), ZARA (J.L.), FUNCK - BRENTANO (J.M.). Maladie périodique à manifestations particulières aberrantes. Soc. Méd. Hôp. Paris, 15 mai 1953.
- SIGUIER (F), ZARA (M), FUNCK - BRENTANO (J.M.), LAGRUE (G). Réflexions sur la maladie périodique. Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 3, 3649.

- ✕ SOHAR (E), GAFNI (J), PRAS (M), HELLER (H). Familial mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Amer. J. Med. 1967, 43, 2, 227 - 253.
- ✕ TOLEDANO (Jonathan). Contribution à la connaissance de la maladie périodique. Paris Créteil, 1973, 87p. Thèse Méd. Paris Créteil, 1973, n°76.
- ✕ VINCENT (Marcelle). Aspects chirurgicaux de la maladie périodique. Montpellier, 1971, 42 - XIIp., dactylogr. Thèse Méd. Montpellier, 1971, n°170.

CHAPITRE V :

- ✕ ABELE (D.C.), GRIFFIN (T.B.). Histiocytic medullary reticulosis. Report of two cases and review of the literature. Arch. Dermat. sept. 1972, 106, 3, 319 - 329.
- ✕ ASHER (R). Histiocytic medullary reticulosis. : a case without lymphadenopathy. Lancet, 1946, 250, 1, 650 - 651.
- BOAKE (W.C.), CARD (W.H.), KIMMEY (J.F.). Histiocytic medullary reticulosis : concurrence in father and son. Arch. Int. Med., 1965, 116, 245 - 252.
- BYRNE (G.E.), RAPPAPORT (H). Malignant histiocytosis. In malignant diseases of the hematopietic system. Gann Monograph on Cancer Research. 15 Tokyo, University of Tokyo press, 1973, pp. 145 - 162.
- ✕ DAO (C), SCHMITT (T), DIEBOLD (J), BILSKI-PASQUIER (G), BOUSSER (J). Histiocytose de Scott et Robb-Smith. Nouv. Press. Méd., 1975, 4, 23, 1725 - 1727.
- DE VITA (V.T.), SERPICK (A.A. Jr), CARBONE (P.P.). Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann. Int. Med., 1970, 73, 881.
- FOWLER (M). Histiocytic medullary reticulosis in a child. Arch. Dis. Child., 1960, 35, 184, 591 - 594.
- ✕ GOLDMAN (J.M.), JACOBSON (B.M.), JAMES (G.W.). Splenectomy for histiocytic medullary reticulosis. Postgrad. Med. J., oct. 1971, 47, 671 - 675.
- GREENBERG (E), COHEN (D.M.), PEASE (G.L.) & Al. Histiocytic medullary reticulosis. Mayo Clin. Proc., 1962, 37, 271 - 283.
- HIRSH (J), UNGAR (B), KING (W.E.) & Al. Histiocytic medullary reticulosis : a case report. Austr. Ann. Med., 1964, 13, 269 - 274.
- KINGDON (H.S.), BARON (J), BYRNE (G.E. Jr), RAPPAPORT (H). Malignant histiocytosis. Results of combination vincristine - prednisone therapy. 1970, 72, 705 - 709.
- ✕ LYNCH (E.C.), ALFREY (C.P.Jr), Histiocytic medullary reticulosis; hemolytic anemia due to erythrophagocytosis by histiocytes. Ann. Int. Med., oct. 1965, 63, 4, 666 - 671.
- MACKEN (M.F.), VANSLYCK (E.J.), SAEED (S.M.). Malignant histiocytosis of the Scott & Robb-Smith type (histiocytic medullary reticulosis). Henry Ford Hosp. Med. J., 1973, 21, 1, 3 - 10.

- MARSHALL (A.H.E.). Histiocytic medullary reticulosis. Journal of path. and bact., 1956, 71, 61 - 71.
- * NATELSON (E.A.), LYNCH (E.C.), HETTIG (R.A.), ALFREY (C.P.). Histiocytic medullary reticulosis. The role of phagocytosis in pancytopenia. Arch. Int. Med., sept. 1968, 122, 223 - 229.
- RAPPAPORT (H). Tumors of the hematopoietic system In Atlas of Tumor pathology, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1966, sec. 3, part 8, pp. 49 - 63.
- * SCOTT (R.B.), ROBB-SMITH (A.H.T.). Histiocytic medullary reticulosis. Lancet, 1939, 237, 2, 194 - 198.
- * SELIGMAN (B.R.), ROSNER (F), LEE (S.L.), KAGAN (M.D.). Histiocytic medullary reticulosis. Fatal hemorrhage due to massive platelet phagocytosis. Arch. Int. Med., janv. 1972, 129, 109 - 113.
- * STOEEN (P), LE GAL (Y), SACREZ (R). Réticulose histiocyttaire médullaire. Réticulose nécrosante médullaire. A propos de deux cas chez l'enfant. Ann. Anat. Path., 1965, 10, 157 - 170.
- * SULLIVAN (J.R.), UNGAR (B), NICKS (J.D.), HURLEY (H). Histiocytic medullary reticulosis. Austral. New. Zel. J. Med., 1975, 5, 4, 347 - 355.
- * WARNKE (R.A.), HUN KIM, DORFMAN (R.F.). Malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis). I - clinico - pathologic study of 29 cases. Cancer, 1975, 35, 1, 215 - 230.
- WILLCOX (D.R.C.). Haemolytic anaemia and reticulosis. Br. Med. J., 1952, 1, 1322 - 1325.

CHAPITRE VI :

- * BOYE (N.P.), NORDÖY (A), GJONE (E). Splenectomy in active chronic hepatitis. Scand. J. Gastro-enterol., 1972, 7, 8, 747 - 750.
- * DIAZ MEDIAVILLA (J), ESCRIBA POLO (A), ESPINOS PEREZ (D) & Al. Efectos de la esplenectomía sobre las alteraciones de la coagulación en el enfermo hepático crónico. Comentario a ocho casos. Rev. Clin. Esp., 15 nov. 1975, 139, 3, 269 - 274.
- FODOR (O), BARBARINO (F). Splenectomy in chronic hepatitis. Med. Interna (Bucur). Mars 1972, 24, 259 - 266 (Rum.), (Engl. Abstract).
- * GRAMLICH (F). Splenektomie bei chronischer aggressiver hepatitis. Deutsch. Med. J., août 1969, 20, 527 - 530.
- * MAPPES (G), GRAMLICH (F). Die splenektomie bei der chronischen hepatitis. Langenbeck Arch. Klin. Chir., 1966, 316, 211 - 212.

Articles lus : références précédées de *

Articles cités ou dont un résumé seulement a été lu : références non précédées de *

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I : LES FONCTIONS DE LA RATE..... 11

I GENERALITES SUR LA RATE, SES FONCTIONS, LES CONSEQUENCES
DE LA SPLENECTOMIE..... 12

II NOS OBSERVATIONS..... 18

III REVUE DE QUELQUES CAS SEMBLABLES DE LA LITTERATURE.. 38

IV CONCLUSION..... 44

CHAPITRE II : LA SPLÉNECTOMIE DANS LE SYNDROME DE FELTY
OU SYNDROME DE CHAUFFARD-STILL..... 46

I HISTORIQUE..... 47

II RAPPELS CLINIQUES, BIOLOGIQUES, ANATOMO-PATHOLOGIQUES. 48

III LA SPLENECTOMIE DANS LE SYNDROME DE FELTY OU DE CHAUFFARD-
STILL : SES RESULTATS..... 54

IV L'INTERET DES AUTRES THERAPEUTIQUES DANS LE SYNDROME DE
FELTY..... 80

V QUELS CRITERES UTILISER POUR POSER L'INDICATION DE SPLENEC-
TOMIE DANS LE SYNDROME DE FELTY..... 84

VI CONCLUSION..... 90

CHAPITRE III : LA SPLÉNECTOMIE DANS LES COLLAGÉNOSES 93

I EXPOSE DE NOTRE OBSERVATION..... 94

II INTRODUCTION..... 98

III LE LUPUS ERYTHEMATEUX..... 99

IV LE PURPURA THROMBOTIQUE THROMBOCYTOPENIQUE.....	121
CHAPITRE IV : LA SPLÉNECTOMIE DANS LA MALADIE PÉRIODI-	
QUE	123
I HISTORIQUE.....	124
II RAPPELS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES.....	125
III LA SPLENECTOMIE DANS LA MALADIE PERIODIQUE.....	132
IV PATHOGENIE.....	144
V THERAPEUTIQUE.....	146
VI CONCLUSION.....	148
CHAPITRE V : LA SPLÉNECTOMIE DANS LA MALADIE DE SCOTT &	
ROBB-SMITH OU HISTIOCYTOSE AVEC ÉRYTHROPHAGOCY-	
TOSE	150
I HISTORIQUE.....	151
II DONNEES GENERALES, CLINIQUES, BIOLOGIQUES, ANATOMIQUES,	
DIAGNOSTIQUES ET EVOLUTIVES.....	152
III LA SPLENECTOMIE DANS L'HISTIOCYTOSE DE SCOTT & ROBB-	
SMITH.....	157
IV CONCLUSION.....	188
CHAPITRE VI : LA SPLÉNECTOMIE DANS LES HÉPATITES CHRONI-	
QUES ACTIVES.....	189
I EXPOSE DE NOTRE OBSERVATION.....	190

II REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	197
III CONCLUSION.....	201
CONCLUSIONS.....	202
BIBLIOGRAPHIE.....	204
TABLE DES MATIÈRES.....	217

